

МОНИТОРИНГ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

© Г. И. Коровина, Е. Е. Воронин, Ю. А. Фомин,
Ю. В. Лобзин, К. Н. Додонов, Ф. Е. Райзе,
И. М. Улюкин

Республиканская клиническая инфекционная больница МЗ РФ, п. Усть-Ижора, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

ВИЧ-инфекция, дети, эффективность терапии

Коровина Г.И., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А., Лобзин Ю.В., Додонов К.Н., Райзе Ф.Е., Улюкин И.М. Мониторинг антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции // *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии.* — 2003. — Т. 2. — № 3. — С. 44–49.

Статья посвящена проблеме мониторинга ВИЧ-инфекции у детей. Показано, что эффективность лечения существенно снижается, если у пациента развивается устойчивость хотя бы к одному из лекарственных антиретровирусных средств, входящих в комбинированное лечение инфекции. Как правило, эта устойчивость определяется мутациями в геноме ВИЧ-1. Были выявлены первичные и вторичные мутации в геноме ВИЧ-1-инфекции, которые определяли резистентность к терапии ВИЧ. Приведены клинические примеры у 12 детей с нозокомиальной ВИЧ-инфекцией. Библ. 19 назв.

Известно, что в настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции используются препараты, ингибирующие активность двух вирусных ферментов: обратной транскриптазы (ОТ) и протеазы (ПР) [1]. Однако эффективность терапии может быть значительно снижена, вплоть до полной неудачи, если у пациента развивается резистентность к одному или нескольким препаратам, которая является следствием возникновения мутаций в геноме ВИЧ-1 на фоне антиретровирусной терапии (АРВТ). В настоящее время имеются данные о более чем 140 мутациях, которые приводятся в работах как зарубежных, так и отечественных авторов, однако большинство из них получено при анализе терапии заболевания у взрослых пациентов [2–5]. В то же время в последние годы вследствие увеличения количества детей, зараженных перинатально, потребность в лечении ВИЧ-инфекции у детей неизмеримо выросла. В этой связи актуальной стала проблема возникновения резистентных форм вируса в процессе АРВТ, об эффективности которой в первую очередь свидетельствует такой важный

показатель, как вирусная нагрузка (ВН — количество копий РНК ВИЧ-1 в 1 мл плазмы). Исследованиями разных авторов показано, что уровень ВН в плазме крови строго коррелирует с количеством продуктивно инфицированных клеток, и, как следствие, обладает прогностической значимостью в отношении риска прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Целью работы явилось исследование фрагментов гена *pol* ВИЧ-1, кодирующего синтез ферментов ОТ и ПР, на наличие мутаций к антиретровирусным препаратам для дифференцированной оценки их активности в составе схем терапии ВИЧ-инфекции у детей и обоснования новых вариантов лечения (вирусологический мониторинг терапии).

Исследование в динамике терапии было выполнено для двенадцати детей, зараженных ВИЧ парентерально в 1988–1989 гг. в нозокомиальных очагах и длительно — более 2 лет — получающих комбинированную АРВТ (последнюю комбинацию препаратов не менее полугодом). У всех детей стадия ВИЧ-инфекции расценивалась как В3 и С3, по наиболее распространенной в мире классификации CDC [6]. В зависимости от уровня ВН дети были распределены по группам. В группу 1 входили те из них (условные №№ 1, 2, 3, 4, 5), у кого ВН в течение полугодом была выше 5 lg, что расценивалось как практически полное отсутствие эффекта от текущей терапии. В группу 2 были включены дети (условные №№ 6, 7, 8, 9), у которых клинический эффект от проводимой терапии, по мнению лечащих врачей, был недостаточным. Показатели ВН в этой группе колебались в пределах от 4,0 до 4,7 lg. К группе 3 были отнесены трое детей (условные №№ 10, 11, 12), которые нуждались в назначении новой схемы терапии после прерывания в течение последнего года предыдущей из-за побочного токсического действия лекарств и невозможности назначения в тот период иной схемы по причине ограниченного выбора антиретровирусных препаратов. При назначении новых схем терапии наряду с результатами генотипирования принимались во внимание клиническое состояние ребенка, иммунологические (уровень CD4-лимфоцитов) и вирусологические (ВН) показатели, а также сведения об истории лечения (то есть, какие

препараты, когда и по какой схеме назначались).

Для выявления первичных мутаций в геноме ВИЧ-1 были использованы коммерческие тесты «INNO-LiPA HIV-1 RT» и «INNO-LiPA HIV protease» фирмы «Innogenetics» (Бельгия). Тесты основаны на принципе ДНК-ДНК гибридизации и направлены на поиск специфических мутаций, связанных с наличием устойчивости к антиретровирусным препаратам. Для этого после выделения генетического материала (РНК ВИЧ) из плазмы и его размножения (амплификации) методом ПЦР проводят гибридизацию полученного продукта с индивидуальным стрипом. После проявления образуются окрашенные полосы, положение которых указывает на наличие в геноме анализируемого вируса соответствующей мутации.

Тестирование ВИЧ на устойчивость к ингибиторам ОТ осуществлялось по пяти основным кодам (41, 69/70, 74/75, 184, 215), а к ингибиторам ПР — по шести (30, 46/48, 50, 54, 82/84, 90). В первом случае это позволило оценить устойчивость/чувствительность вируса к большинству нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) — азидотимидину (AZT), абакавиру (ABC), хивиду (ddC), видексу (ddl), эпивиру (3TC), во втором — к наиболее широко применяемым ингибиторам ПР: ампренавиру (AMP), индинавиру (IDV), нелфинавиру (NFV), ритонавиру (RTV), саквинавиру (SQV). Технические возможности тестов не позволили оценить генотипическую резистентность к ненуклеозидным ингибиторам ОТ (ННИОТ) — вирамуну (NVP), стокрину (EFV) и одному из нуклеозидных — зериту (d4T).

По результатам работы были получены следующие данные.

Группа 1

Пациентка № 1 (А.Б.). Схема терапии на момент обследования включала два НИОТ — видекс (ddl), фосфазид (AZT), и один ННИОТ — вирамун (NVP). В результате генотипирования были выявлены две первичные мутации L74V и T215Y. Из данных литературы известно, что мутация в кодоне 74 появляется через 6–12 месяцев монотерапии ddl и коррелирует со снижением активности этого препарата [7, 8]. Мутация L74V ассоциируется также с кросс-резистентностью к двум другим ингибиторам ОТ: ABC и ddC. Появление мутации в кодоне 215 свидетельствует о развитии устойчивости к AZT [9]. В то же время, есть данные о том, что появление мутации L74V в геноме ВИЧ, в котором уже имеется мутация T215Y, восстанавливает чувствительность вируса к AZT [7]. Однако высокий уровень ВН у этого ребенка (5,76 lg) позволяет предположить, что либо данный механизм не является универсальным, либо на его активность могут оказывать влияние другие факторы, такие, как дополнительные мутации в геноме. В случае снижения активности вирамуна (что вполне вероятно, учитывая длительность его приема), могла сложиться ситуация, когда ни один из препаратов не подавлял репродукцию ви-

руса в достаточной степени. Высокий уровень ВН является косвенным подтверждением этому. Из всех тестируемых ингибиторов ОТ первичные мутации не были выявлены только к эпивиру (3TC).

С учетом результатов генотипирования рекомендована новая схема терапии, включающая два НИОТ — эпивир (3TC), зерит (d4T) и два ингибитора ПР — криксиван (IDV) и ритонавир (RTV).

Пациентка № 2 (М.Х.). Схема терапии на момент обследования включала три препарата, относящиеся к различным классам соединений: зерит (d4T) — НИОТ, вирамун (NVP) — ННИОТ и криксиван (IDV) — ингибитор ПР. В результате генотипирования была выявлена первичная мутация V82F в гене *pol*. Известно, что мутация в этом кодоне, которая может приводить к замене «V» (валин) на А (аланин), Т (треонин) или F (фенилаланин), наиболее часто коррелирует с клинической неудачей при монотерапии IDV [10, 11]. Эту же мутацию обнаруживали одной из первых при приеме ритонавира [12, 13]. Обнаружение вторичной мутации I54V в дополнение к первичной позволяет считать, что чувствительность вируса к криксивану будет снижена еще в большей степени. К другим ингибиторам ПР первичные мутации не выявлены. К двум другим препаратам схемы — зериту и вирамуну резистентность не исследовали, но высокий уровень ВН (5,83 lg) на фоне текущей терапии позволяет предположить, что и к этим препаратам возникли первичные мутации. К другим тестируемым ингибиторам ОТ (ABC, AZT, ddC, ddl, 3TC) генотипическая резистентность не установлена.

Исходя из приведенных данных, рекомендована новая схема, включающая два НИОТ — видекс (ddl), эпивир (3TC), и два ингибитора ПР — нелфинавир (NFV) и саквинавир (SQV). Дальнейший контроль за уровнем ВН через 6 и 11 месяцев от начала терапии свидетельствовал о значительном ее снижении: до 4,9 и 4,4 lg, соответственно.

Пациентка № 3 (М.Э.). Схема терапии на момент обследования включала два НИОТ — эпивир (3TC), зерит (d4T) и один ингибитор ПР — нелфинавир (NFV). В гене *pol* было выявлено три первичных мутации (K70R, T215Y и T215F) и одна вторичная (M41L) к AZT. Появление указанных мутаций, по-видимому, связано с длительным приемом AZT ранее, в составе схем моно- и дитерапии. Обнаружена также первичная мутация в кодоне 184. По данным разных авторов, точечная мутация в этом кодоне приводит к замене М (метионина) на V (валин) в консервативном YMDD-доме активного сайта ОТ и коррелирует с резистентностью к 3TC [14, 15]. Мутация M184V ассоциируется и с кросс-резистентностью к ABC и ddC. Только к видексу (ddl) не выявлена специфическая мутация L74V. Резистентность вируса к зериту, как указывалось, не исследовали. В гене *pol* первичные мутации к нелфинавиру и другим тестируемым ингибиторам ПР (APV, IDV, RTV, SQV) не выявлены. Обнаружена лишь мутация I54V, которая является вторичной одновременно для нескольких препаратов (RTV, SQV, IDV, AMP). Последователь-

ность дикого варианта вируса также тестируется в кодоне 54, что свидетельствует о присутствии в организме пациента смешанной популяции вируса.

В данном случае предложена схема, включающая два ингибитора ПР — криксиван (IDV), ритонавир (RTV) и ННИОТ — вирамун (NVP). Схема терапии обеспечила снижение ВН с 5,1 lg до 3,5 lg через 1 месяц от начала терапии и до неопределяемого уровня (< 400 копий) через 5 месяцев.

Пациент № 4 (П.Ш.). Схема терапии (пятая по счету) на момент обследования включала два ингибитора ПР — криксиван (IDV), ритонавир (RTV), ННИОТ — вирамун (NVP) и НИОТ — эпивир (ЗТС). Подбор терапии был затруднен из-за непереносимости больным ряда антиретровирусных препаратов. У этого ребенка по четырем тестируемым кодонам — 41, 69/70, 74, 184 был зарегистрирован ответ «double blank» (двойной пустой), что свидетельствовало о невозможности установить тип вируса (мутантный или дикий). Получение таких результатов возможно когда пациенту назначалось много схем терапии, в результате которых геном вируса претерпевал разнонаправленные изменения. Важным при таком ответе является то, что геном вируса уже имеет отличия от дикого варианта и, соответственно, его чувствительность к препаратам изменена. Только в кодоне 215 выявлена мутация, связанная с устойчивостью к AZT (данный препарат длительно использовался для лечения ребенка в составе схем моно- и дитерапии). В гене *pol* также обнаружена мутация V82F, которая является первичной по отношению к препаратам, которые пациент принимает на момент обследования (IDV и RTV). К другим ингибиторам ПР (AMP, NFV, SQV) генотипическая резистентность не обнаружена. Поэтому, в данном случае, могла бы быть рекомендована схема, включающая именно эти ингибиторы ПР, однако указанные препараты не могли быть использованы из-за их непереносимости больным. В итоге за основу была взята прежняя схема (только эпивир заменили зеритом) с учетом ее относительной эффективности (уровень ВН снизился с 6,9 до 5,5 lg). Кроме этого, в гене *pol* была обнаружена лишь одна мутация к IDV, в то время как имеются наблюдения, что существенное снижение чувствительности вируса к ингибиторам ПР, как правило, отмечается в случае аккумуляции нескольких первичных мутаций.

Пациентка № 5 (В.З.). Схема терапии, назначенная в 1998 г., включала два НИОТ — эпивир (ЗТС) и фосфазид (AZT). В результате генотипирования оказалось, что во всех тестируемых кодонах, ответственных за развитие резистентности к ингибиторам ОТ, выявлена последовательность дикого варианта вируса, который должен быть чувствителен к принимаемым препаратам. Это дает основание предположить, что пациентка, возможно, их не принимала (или принимала не по рекомендованным схемам). Вместе с тем, учитывая тяжелое клиническое состояние ребенка и высокий уровень ВН (5,78 lg), матери девочки предложена новая схема терапии, включающая два ингибитора ОТ —

зерит (d4T), видекс (ddl) и ингибитор ПР — нельфинавир (NFV), так как к ингибиторам ПР первичные мутации также не были выявлены. Однако в связи с непереносимостью зерита и видекса (появились боли в ногах) пациентке вся схема терапии была отменена, и повторно назначены фосфазид и эпивир, а также ритонавир и криксиван (ранее девочка ИП не получала). Специалистам территориального центра профилактики и борьбы со СПИДом рекомендовано усилить контроль за соблюдением режима приема препаратов. Уровень ВН, определенный через год от начала терапии, равнялся 3,58 lg, то есть отмечено более чем 10-кратное ее снижение. Эффективность лечения, вероятно, могла быть выше, но один препарат (криксиван) был отменен по месту жительства из-за непереносимости.

Группа 2

Пациент № 6 (А.З.). Схема терапии (четвертая по счету) на момент обследования включала НИОТ — эпивир (ЗТС), ННИОТ — вирамун (NVP), а также ингибитор ПР — нельфинавир (NFV). Сложность подбора препаратов была связана с повышенной индивидуальной непереносимостью. Нами установлено, что у этого пациента в геноме ВИЧ имелось несколько первичных мутаций, возникновение которых не полностью соответствовало принимаемым препаратам (так, мутации K70R и L74V возникают в ответ на лечение AZT и ddl, которые в настоящую схему не входили). Появление этих мутаций можно объяснить использованием AZT и ddl в предыдущих схемах лечения. В то же время появление первичной мутации M184V является логичным ответом на прием ЗТС, с ней же связана кросс-резистентность к ABC и ddC. Следует отметить, что развитие кросс-резистентности в значительной степени сужает круг препаратов, пригодных для дальнейшего использования. В данном случае это касается препаратов ABC и ddC, которые пациент ранее не принимал. Таким образом, у ребенка установлена тотальная резистентность к НИОТ. В гене *pol* выявлена первичная мутация D30N, которая приводит к семикратному снижению чувствительности вируса к NFV [16], и является специфичной для нельфинавира, так как кодон 30 не участвует в связывании фермента с другими ингибиторами ПР. Она появляется первой в изолятах ВИЧ от пациентов, терпящих неудачу при лечении NFV [17]. К остальным ингибиторам ПР (AMP, IDV, RTV, SQV) генотипическая резистентность не обнаружена. Следует отметить, что уровень ВН у этого пациента длительно оставался относительно невысоким (колебания от 2,1 до 4,3 lg), что, вероятно, связано с критически низким количеством CD4-лимфоцитов (колебания от 1% — 15/мкл до 3% — 33/мкл).

В новую схему предложено включить два ингибитора ПР — криксиван (IDV) и ритонавир (RTV), а также ННИОТ — стокрин (EFV). Впервые за весь период наблюдения, начиная с 1998 г., уровень

ВН снизился до неопределяемых значений (<400 копий), а количество CD4-лимфоцитов выросло до 7% — 93/мкл.

Пациент № 7 (В.З.). Схема терапии на момент обследования включала два НИОТ — видекус (ddl), зерит (d4T) и ингибитор ПР — нельфинавир (NFV). У этого пациента в гене *pol* отмечали аккумуляцию двух первичных мутаций (K70R, T215F) и одной вторичной (M41L) к препарату AZT, который не входил в схему лечения, но длительно использовался ранее в схемах дитерапии. Чувствительность/устойчивость вируса к двум другим ингибиторам ОТ (ddl, входящему в схему, и ЗТС) не установлена точно, так как в соответствующих кодонах (74/75 и 184) зарегистрирован ответ «double blank» (двойной пустой). Значение такого варианта ответа обсуждалось выше (см. **пациент № 4**). В гене *pol* не выявлено первичных мутаций (D30N, L90M) к нельфинавиру (NFV) и другим ингибиторам ПР.

Рекомендована новая схема, включающая два ингибитора ПР — криксиван (IDV), ритонавир (RTV) и ННИОТ — вирамун (NVP). Уровень ВН до начала терапии был чрезвычайно высоким (6,4 lg), через 4 месяца он снизился до 5,5 lg, через 8 месяцев — до 4,8 lg. Невозможность снижения ВН до неопределяемых значений, вероятно, была связана с недостаточной дозой криксивана, так как за 8 месяцев ребенок сильно вырос и поправился.

Пациентка № 8 (Б.Е.). Схема терапии на момент обследования включала два НИОТ — эпивир (ЗТС), фосфазид (AZT) и один ННИОТ — вирамун (NVP). В гене *pol* выявлены первичные мутации T215Y и M184V соответственно к двум принимаемым препаратам — AZT и ЗТС. Мутация M184V ассоциируется также с кросс-резистентностью к ABC и ddC, но есть данные, что ее появление в геноме вируса восстанавливает чувствительность к AZT у молекулярных клонов, несущих мутации M41L и T215Y. Однако недостаточная клиническая эффективность применяемой схемы терапии и уровень ВН, равный 4,5 lg, дают основание считать, что используемые нуклеозидные ингибиторы не обеспечивают активного подавления репродукции вируса. Только к видекусу не выявлено первичной мутации L74V. В гене *pol* первичных мутаций к ингибиторам ПР не выявлено, что указывает на возможность их использования в новой схеме. Исходя из результатов генотипирования, в новую схему предложено включить два ингибитора ПР — криксиван (IDV), ритонавир (RTV) и ННИОТ — стокрин (EFV). Через 1 месяц от начала терапии уровень ВН снизился на 1,5 lg.

Пациентка № 9 (Е.Ю.). Схема терапии на момент обследования включала два НИОТ — эпивир (ЗТС), фосфазид (AZT), один ННИОТ — стокрин (EFV) и ингибитор ПР — нельфинавир (NFV). Установлено, что в геноме вируса имеются две первичные мутации K70R, M184V, коррелирующие с приемом соответствующих препаратов — AZT и ЗТС. Мутация M184V ассоциируется, как отмечено выше, также с развитием кросс-резистентности

к ABC и ddC. К видекусу (ddl) первичная мутация L74V не обнаружена. Таким образом, представлялось целесообразным включение ddl в новую схему лечения. Интересные изменения отмечены в гене *pol*. Показано наличие первичной мутации (M46I) к криксивану (IDV), который больной не назначался. В этой связи следует отметить, что мутации, коррелирующие с лекарственной устойчивостью, могут присутствовать в геноме ВИЧ-1 у 10–15% пациентов еще до начала терапии [17, 18]. Первичные мутации к нельфинавиру, который больная принимала на момент исследования, не обнаружены. В данном случае принято решение оставить нельфинавир, а также стокрин, который не тестировался. Определение ВН у этой пациентки через 4 месяца после корректировки схемы терапии показало 25-кратное ее снижение с 5,0 до 3,4 lg.

Суммарные данные по выявленным мутациям в гене *pol*, а также препаратам, вызвавшим эти мутации, приведены в таблице.

При анализе приведенных данных важно отметить следующее. У всех детей, получающих на момент обследования комбинированную терапию, включающую AZT (3 пациента), ddl (2 пациента) или ЗТС (5 пациентов), в геноме ВИЧ-1 выявлены первичные, а в некоторых случаях и вторичные мутации к указанным препаратам. У 7 из 12 детей выявлена резистентность вируса к этим же препаратам и в том случае, когда они не входили в схемы текущей терапии, но использовались для лечения ранее, то есть мутантные варианты вируса сохранились в организме детей и после отмены препаратов. Аналогичная ситуация (появление мутаций) отмечалась и у детей, получающих на момент обследования криксиван (2 пациента) и ритонавир (1 пациент), в то время как еще к одному ИП (нелфинавиру), изменения в геноме вируса были обнаружены только в одном из четырех случаев.

■ **Таблица** Антитретровирусные препараты и вызываемые ими мутации при терапии ВИЧ-инфекции у детей

Ген gag		Ген pol	
Мутации			
Первичные*	Вторичные	Первичные*	Вторичные
K70R (AZT)	M41L (AZT, ABC)	D30N (NFV)	I54V (IDV, RTV, SQV, AMP)
L74V (ddl, ABC, ddC)		V82F (IDV, RTV)	
M184V (3TC, ABC, ddC)		M46I (IDV)	
T215F (AZT)			
T215Y (AZT)			

Примечание: * Многие первичные мутации являются одновременно вторичными для одного или нескольких препаратов.

Некоторые ИП (нелфинавир — принимали 2 пациента, инвираз — 2 пациента, криксиван — 1 пациент), как и ингибиторы обратной транскриптазы, применялись ранее, в предыдущих схемах терапии, однако на момент тестирования первичные мутации к этим препаратам обнаружены не были. Таким образом, складывается впечатление, что у детей с большой длительностью заболевания (более 10 лет), получавших различные комбинации антиретровирусных препаратов, резистентность вируса к НИОТ возникает чаще и сохраняется дольше, чем резистентность к ИП. Для более определенного заключения необходимо большее число наблюдений.

Группа 3

Все трое детей из этой группы (О.Т., А.Ц., О.С.) оставались без антиретровирусной терапии не менее года. В отличие от пациентов из первых двух групп, в геноме ВИЧ-1 у этих детей не были выявлены мутации ни в одном из пяти/шести тестируемых кодонов, ответственных за развитие резистентности к ингибиторам ОТ и ПР соответственно, что свидетельствует о присутствии в организме детей дикого варианта вируса, чувствительного к этим препаратам. Следует, однако, иметь в виду, что тесты, применяемые для генотипирования, обеспечивают выявление мутаций (резистентности) в том случае, если измененный вариант вируса составляет не менее 10% от исходной популяции. Это означает, что мутации, коррелирующие с резистентностью к препаратам, могут присутствовать в минорных популяциях вируса (<10%), и именно это обстоятельство, вероятно, является причиной быстрого формирования устойчивости к препаратам, назначаемым повторно в состав новых схем антиретровирусной терапии. Поэтому подбор схем лечения для этих детей осуществлялся исходя из тяжести клинического течения заболевания, предыдущей истории терапии на предмет побочного действия препаратов и лабораторных показателей (уровней ВН, CD4-лимфоцитов). Через 6 месяцев от начала терапии для двух детей из этой группы (О.Т. и О.С.), несмотря на различия в схемах терапии, уровень ВН стал ниже порога определения (<400 копий). Анализ результатов генотипирования в этой группе склоняет к предположению, что отмена всех антиретровирусных препаратов способствует более быстрой замене мутантных вариантов вируса диким, что важно для эффективной терапии в будущем.

Полученные результаты послужили основой для изменения схем терапии у 11 из 12 детей, причем для 9 детей (82%) эффективность новых схем терапии была подтверждена вирусологически. Подбор же препаратов «вслепую» для пациентов, длительно находящихся на лечении, характеризуется низкой результативностью. Это подтверждают и данные других авторов [19]. Регулярное тестирование штаммов ВИЧ на устойчивость к антиретровирусным препаратам позволит накопить фактический материал по важным для практических врачей воп-

росам — к каким препаратам при комбинированной антиретровирусной терапии наиболее часто возникают первичные мутации, в какие сроки, как быстро происходит элиминация мутантных вариантов вируса из организма после отмены препаратов и др. Помимо этого, первичный скрининг (до начала специфической терапии) на наличие мутаций в геноме ВИЧ-1 позволит наблюдать динамику вхождения и распространения резистентных вариантов вируса у впервые выявленных ВИЧ-инфицированных лиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА. — 2000. — 496 с.
2. Hirsh M.S., Conway B., D'Aquila R.T. et al. Primary and secondary mutations selected during antiretroviral therapy // JAMA. — 1998. — Vol. 279. — P. 1984–91.
3. Hirsh M.S., Brun-Vezinet F., D'Aquila R.T. et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection // JAMA. — 1998. — Vol. 283. — P. 2417–26.
4. Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Москвина Е.А., и др. Первый опыт определения резистентности к антиретровирусным препаратам при ВИЧ-инфекции // Мат. конф. «Использование современных методов в борьбе с ВИЧ/СПИДом в России», Санкт-Петербург, 30.11–01.12.2000 г. — СПб.: Канадско-российский проект борьбы со СПИДом. — 2000. — С. 28–29.
5. Яковлев А.А., Рахманова А.Г., Кадиев М.К., и др. Изучение резистентности к антиретровирусным препаратам при ВИЧ-инфекции // Мат. конф. «Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика, Санкт-Петербург, 14–16.12.2000 г. — СПб. — 2000. — С. 305.
6. Bartlett J.A. Medical management of HIV infection. — USA: J. Hopkins University. — 1998. — 313 p.
7. St. Clair M.H., Martin J.L., Tudor-Williams G. et al. Resistance to ddI and sensitivity to AZT induced by a mutation in HIV-1 reverse transcriptase // Science. — 1991. — Vol. 253. — P. 1557–59.
8. Shafer R.W., Kozal M.J., Winters M.A. et al. Combination therapy with zidovudine and didanosine selects for drug-resistant human immunodeficiency virus type 1 strains with unique patterns of pol gene mutations // J. Infect. Dis. — 1994. — Vol. 169. — P. 722–29.
9. Stuyser L., Verhelst R., Schoolmeester A. et al. HIV-1 drug resistance testing: a key mutation concept. — Innogenetics NV. — Industriepark 7, box 4, 9052, Gent, Belgium.
10. Condra J.H., Schleif W.A., Blahy O.M. et al. In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors // Nature. — 1995. — Vol. 374. — P. 569–71.
11. Condra J.H., Holder D.J., Schleif W.A. et al. Genetic correlation of in vivo viral resistance to indinavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor // J. Virol. — 1996. — Vol. 70. — P. 8270–76.
12. Molla A., Korneyeva M., Gao Q. et al. Ordered accumulation of mutation in HIV-1 protease confer resistance to ritonavir // Natura Medicine. — 1996. — Vol. 2. — P. 760–66.
13. Schmit J.C., Ruiz L., Clotet B. et al. Resistance-related mutations in the HIV-1 protease gene of patients treated for 1 year with the protease inhibitor ritonavir (ABT-

- 538) // AIDS.— 1996.— 10.— P. 995–98.
14. Schinazi R.F., Lloyd R.M., Nguyen M.H. et al. Characterization of human immunodeficiency viruses resistant to oxathiolane-cytosine nucleosides // Antimicrob. Agents Chemother.— 1993.— Vol. 37.— P. 275–81.
15. Tisdale M., Kemp S.D., Parry N.R. et al. Rapid in vitro selection of human immunodeficiency virus type 1 resistant to 3'-thiacytidine inhibitors due to a mutation in the YMDD region of reverse transcriptase // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1993.— Vol. 90.— P. 5653–56.
16. Patrick A.K., Mo H., Marcowitz M. et al. Antiviral and resistance studies of AG 1343, an orally bioavailable inhibitor of human immunodeficiency virus protease // Antimicrob. Agents Chemother.— 1993.— Vol. 40.— P. 292–97.
17. Patrick A.K., Duran M., Cao Y. Genotypic and phenotypic characterization of human immunodeficiency virus type 1 variants isolated from patients treated with the protease inhibitor nelfinavir // Antimicrob. Agents Chemother.— 1998.— Vol. 42.— P. 637–44.
17. Yerly S., Kaiser L., Race E. et al. Reverse transcriptase and protease gene analysis at the time of primary HIV-1 infection // Antiviral Therapy.— 1998.— Vol. 3 — Suppl.— P. 75 [Abstr. 107].
18. Grant R.M., Hecht F.M., Petropoulos C.J. et al. Transmission of HIV-1 resistant to multiple reverse transcriptase and protease inhibitors // Antiviral Therapy.— 1998.— Vol. 3.— Suppl.— P. 75 [Abstr. 108].
19. Богословская Е.В., Башкирова Л.Ю., Шипулин Г.А. Развитие лекарственной устойчивости ВИЧ у пациентов, получавших противовирусную терапию больше года // Мат. 4-й Всеросс. конф. «Генодиагностика инфекционных заболеваний», Москва, 22-24.10.2002 г.— М.— 2002.— С. 104–105.