

ПОЗДНЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ ВИЧ-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ЛИЦ КАК ФАКТОР, ВЛИЯЮЩИЙ НА ТЕНДЕНЦИИ И УРОВЕНЬ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В УКРАИНЕ

В.А. Марциновская^{1,2}

¹ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”, г. Киев

²ГУ “Украинский центр по контролю за социально опасными болезнями МЗ Украины”, г. Киев

Представлены тенденции показателей своевременности взятия ВИЧ-положительных лиц под медицинское наблюдение. Установлены связи между этими показателями и основными параметрами эпидемического процесса ВИЧ-инфекции. Показано, что сегодня в Украине необходимо усовершенствование механизма переадресации лиц с ВИЧ-положительным результатом от общественных организаций, ЛПУ различных профилей в учреждения службы СПИДа; реализация стратегии децентрализации и интеграции услуг в сфере ВИЧ/СПИДа, что позволит предотвратить позднее выявление случаев ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, тестирование, клинические стадии, антиретровирусная терапия, заболеваемость, смертность.

THE LATE DETECTION OF HIV-POSITIVE PERSONS AS A FACTOR OF INFLUENCE ON THE TRENDS AND HIV PREVALENCE IN UKRAINE

V.A. Martynovska^{1,2}

¹SI “L.V. Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious diseases NAMS Ukraine”, Kiev

²SI “Ukrainian Center for Socially Dangerous Disease Control of the MOH of Ukraine”, Kiev

This article presents the trend of taking in time HIV-positive persons under medical supervision. Links between these indicators and the main parameters of the HIV epidemic process were established. It is shown that today in Ukraine it is necessary to improve the mechanism of redirection of HIV persons from the non-governmental organizations, health care facilities of various profiles to AIDS service agencies; implementation of the decentralization strategy and the integration of services in the field of HIV/AIDS, which will prevent late detection of HIV-infection.

Key words: HIV infection, testing, clinical stage, antiretroviral therapy, morbidity, mortality.

УДК 616.9.579.828.:616.921.5.:616.9.578.8.25.12-07

М.Г. Люльчук

ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИННОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ВІЛ ДО АРВ-ПРЕПАРАТІВ В УКРАЇНІ

ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ

Встановлено, що рівень поширення первинної резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів в регіонах України залишається низьким та не перевищує 5%.

Ключові слова: антиретровірусна терапія (АРТ), нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ), нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ), інгібітори протеази (ІП), мутації резистентності ВІЛ, мутації резистентності ВІЛ до аналогів тимідину (МРАТ).

У світі первинна резистентність ВІЛ вперше була зафіксована до антиретровірусних препаратів,

які відносились до аналогів тимідину, а саме: до зидовудину (AZT) та ставудину (d4T) [1, 2]. Ці препарати у вигляді моно- або бітерапії у 90-ті роки призначалися ВІЛ-інфікованим пацієнтам в Північній Америці та Західній Європі. Монотерапія призвела до швидкого накопичення мутацій резистентності комплексу МРАТ (мутації резистентності ВІЛ до аналогів тимідину) [3, 4].

За даними багатьох дослідників [5, 6] частота первинної передачі резистентних штамів ВІЛ в світі коливається в межах від 0% (в країнах з обмеженими ресурсами) до 25% (в Північній Америці та

© М.Г. Люльчук

Західній Європі). В будь-якій країні частота передач резистентних штамів ВІЛ зростає зі збільшенням досвіду застосування того чи іншого класу антиретровірусних препаратів (АРВ-препаратів). Тому між різними частинами світу можуть існувати істотні розбіжності щодо поширеності стійких штамів ВІЛ до окремих класів АРВ-препаратів. Наприклад, застосування невірапіну в Африці (тобто, в країнах з обмеженими ресурсами) для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, призвело до зростання частоти поширення штамів ВІЛ, резистентних до препаратів класу нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ). А у забезпечених ресурсами країнах, де до 1996 року застосовувався у якості монотерапії зидовудин, зросло поширення штамів ВІЛ, резистентних до препаратів класу нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) [7].

В Україні широкомасштабна антиретровірусна терапія впроваджена з 2004 року. У минулі роки в нашій країні, як і в багатьох інших державах, мали місце факти, які підвищували ризик розвитку стійкості ВІЛ до медикаментозних препаратів, такі як: призначення антиретровірусної терапії у вигляді одного або двох препаратів, перерви у лікуванні, перебої у поставках ліків, відсутність моніторингу вірусологічної ефективності АРТ, відсутність відповідної уваги формуванню прихильності пацієнтів до лікування тощо. Згідно літературних даних, первинна резистентність ВІЛ до АРВ-препаратів з'являється, як правило, через 1–2 роки після початку впровадження широкомасштабної АРТ в країні [8, 9].

Метою роботи було оцінити, чи вплинуло впровадження ВААРТ в Україні на частоту поширення первинної резистентності ВІЛ.

Матеріали та методи

Дослідження проводились в рамках співробітництва між ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМНУ”, ДУ “Український центр контролю за соцхворобами МОЗ України” та регіональним бюро ВООЗ в Україні.

Проведено генотипування зразків крові, отриманих від 64 нещодавно інфікованих ВІЛ-позитивних пацієнтів Одеської області та міста Києва, взятих на диспансерний облік у 2006–2007 рр. Пацієнти не мали в анамнезі даних щодо прийому АРВ-препаратів.

Крім того, проаналізовано 205 історій хвороб ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які протягом 2009–2011 років перебували на диспансерному обліку в регіональних центрах профілактики і боротьби зі

СНІДом МОЗ України та також не приймали АРТ. Відібрано 205 зразків крові у вигляді сухої краплини крові (СКК) для секвенування геному ВІЛ. Зразки протестовані (за фінансової підтримки ВООЗ) в лабораторії Монпельє (Франція). Співробітниками ДУ “ІЕІХ НАМНУ” здійснено науковий аналіз результатів секвенування геному ВІЛ.

Згідно рекомендацій ВООЗ, критеріями включення пацієнта у вибірку були: молодий вік (до 25, а краще — до 22 років, якщо це можливо); відсутність попередніх вагітностей для жінок; наявність фактів ризикованої поведінки протягом останніх 3-х років (якщо можливо); рівень СД4 лімфоцитів більше 500 кл/мкл (якщо можливо).

Критеріями виключення із вибірки були: наявність в анамнезі досвіду прийому АРВ-препаратів; СНІД-індикаторних захворювань та показань до початку АРТ; рівень СД4 лімфоцитів менше 500 кл/мкл; для жінок — наявність попередніх вагітностей [10].

Алгоритм визначення рівня поширення резистентних штамів ВІЛ був наступним: з позитивних зразків відбиралися 34 перші номери. Вони досліджувалися на наявність мутацій резистентності ВІЛ за генами протеази (ПР) та зворотної транскриптази (ЗТ). Якщо в 34 перших зразках мутацій резистентності не виявлено, вважалось, що в даному регіоні рівень первинної резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів класів інгібіторів протеази (ІП), нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ), нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ) не перевищував 5%. Якщо ж серед відібраних 34 зразків виявлено хоча б одну мутацію резистентності ВІЛ, в цьому випадку рівень первинної резистентності ВІЛ визначався тестуванням додаткових 13 зразків (всього — 47 зразків). Рівень поширення резистентних штамів ВІЛ встановлювався по кожному з класів АРВ-препаратів окремо.

Для одержання зразків плазми крові відбирали в пробірки типу “Vacurette®” з 6% розчином ЕДТА з розрахунку 50 мкл ЕДТА на 1 мл крові.

При секвенуванні геному ВІЛ використовували зареєстровану в Україні тест-систему “ViroSeqTM Genotyping System v.2.1” (фірма Abbott, США) згідно з інструкцією виробника. Визначали послідовність нуклеотидів гену *pol* ВІЛ-1 в ділянках, які кодують протеазу (кодони 1–99) та зворотну транскриптазу (кодони 1–335). Тестувалися зразки крові з рівнем ВН ВІЛ більше 2000 РНК-копій/мл, оскільки чутливість тест-системи “ViroSeqTM Genotyping System v.2.1” складає 2000 РНК-копій/мл.

Результати та їх обговорення

Для визначення рівня передачі резистентних штамів ВІЛ на першому етапі досліджень (в 2006 році) були відібрані 2 регіони України — Одеська область та м. Київ, де терапія одним або двома АРВ-препаратами застосовувалася з середини 90-х років. Слід відзначити, що з кожного регіону було відібрано по 60 зразків крові нещодавно інфікованих пацієнтів, проте придатними для генотипування (за рівнем вірусного навантаження ВІЛ) виявилось тільки 64 (по 32 з кожного регіону).

При тестуванні генетичного матеріалу ВІЛ з 32 зразків крові пацієнтів Одеської області мутацій резистентності ВІЛ не виявлено. Тестування 32 зразків від пацієнтів з міста Києва дозволило виявити один зразок крові (3,2%) з мутацією резистентності ВІЛ V75M.

Отримані дані дозволили зробити висновок, що через 2 роки після впровадження широкомасштабної АРТ (в 2006–2007 рр.) в Україні розпочалося поширення резистентних штамів ВІЛ, проте рівень такого поширення залишався низьким (<5%).

В 2009 році при фінансуванні ВООЗ в Україні організовані наступні дослідження щодо вивчення первинної резистентності ВІЛ, з розширенням географії до чотирьох регіонів, а саме: в Донецькій, Херсонській областях та містах Одесі і Києві. В кожному регіоні з травня 2009 року до серпня 2011 року було відібрано не менше 60 зразків (у вигляді сухої краплини крові на фільтрах — СКК). Після відбраковування зразків крові, які не відповідали за епідеміологічними даними критеріям нещодавнього інфікування, в жовтні 2011 року СКК були відправлені на тестування в лабораторію Монпельє (Франція).

Із 51 зразків крові з Донецького обласного центру СНІДу, протестовано перші 34 зразки, мутацій резистентності не виявлено. Аналіз результатів дозволив встановити, що рівень первинної резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів всіх класів (ІП, НІЗТ, ННІЗТ) в Донецькому регіоні не перевищує 5%.

Із Херсонського обласного центру СНІДу було отримано 52 зразки СКК. Аналіз перших 34-х зразків не виявив мутацій резистентності до ІП та НІЗТ. Це дало можливість класифікувати рівень первинної резистентності ВІЛ до ІП та НІЗТ як низький (<5%). Що стосується препаратів класу ННІЗТ, то в одному зразку СКК було виявлено мутацію K101E, яка викликає резистентність високого рівня до ефавірензу (EFV) та невірапіну (NVP). Згідно

рекомендацій ВООЗ, було продовжено генотипування ділянки ЗТ наступних 13 зразків, проте подальший аналіз додаткових мутацій не виявив. Таким чином, рівень первинної резистентності до препаратів класу ННІЗТ в Херсонському регіоні також був визнаним як низький (<5%).

З Одеського міського центру СНІДу отримано 55 зразків СКК. В даному регіоні тестування перших 34 зразків дозволило виявити в одному випадку мутацію резистентності до ІП (M46I — викликає невелике зниження чутливості ВІЛ до Lpv/r (лопінавір/ритонавіру) та ще в одному — мутацію резистентності до НІЗТ (K219R, яка відноситься до комплексу MPAT та формується під впливом AZT). Генотипування ділянок ПР та ЗТ наступних 13 зразків не виявило додаткових мутацій резистентності ВІЛ, тому рівень первинної резистентності до препаратів класів ІП та НІЗТ, а також ННІЗТ (до яких мутацій резистентності ВІЛ не виявлено взагалі) в Одеському регіоні було класифіковано як низький (<5%).

Інша ситуація склалася із зразками СКК з Київського міського центру СНІДу. Надіслано 47 зразків. В одному з перших 34 зразків виявлено мутацію резистентності до ІП (I47V — викликає незначне зниження чутливості ВІЛ до DRV/r (дарунавір/ритонавіру). Протестувати наступні 13 зразків за геном протеази виявилось неможливим внаслідок недостатньої якості СКК. Крім того, тестування перших 34 зразків дозволило отримати тільки 33 позитивних результатів за геном ЗТ (решта зразків також мали недостатню якість для тестування). В одному з 33 позитивних зразків виявлено мутацію D67N (яка відноситься до комплексу MPAT та виникає на тлі прийому зидовудину або тенофовіру) [3,6,8] та ще в одному — незвичайно велику для наївного пацієнта кількість мутацій резистентності до НІЗТ (V75T, Y115F, M184V) та до ННІЗТ (V106M, Y188C) водночас. У зв'язку з недостатнім розміром вибірки придатних для тестування зразків СКК остаточно класифікувати рівень первинної резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів в м. Києві виявилось неможливим, тому вирішено вказані дослідження в даному регіоні продовжити.

Згідно рекомендацій ВООЗ, при низькому рівні поширення первинної резистентності ВІЛ (<5%) необхідно: повторити дослідження протягом 2–4 років та не змінювати протоколи, які існують в країні (щодо добровільного тестування та консультування, профілактики передачі ВІЛ

від матері до дитини, антиретровірусної терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів тощо).

Якщо рівень первинної резистентності ВІЛ буде знаходитися в межах від 5% до 15% проводиться критичний огляд можливих джерел передачі резистентних штамів ВІЛ: оцінюються дані аналізу зібраних РПІ, результати обстеження на наявність мутацій резистентності ВІЛ пацієнтів, які знаходяться на АРВ-терапії. Проводиться аналіз ефективності профілактичних програм щодо передачі ВІЛ та рівень охоплення послугами з тестування на ВІЛ в країні.

У разі, якщо рівень первинної резистентності ВІЛ перевищує 15% — обговорюється можливість індивідуального тестування щодо резистентності ВІЛ пацієнтів до початку АРТ. Також розглядається

можливість заміни препаратів класу ННІЗТ на препарати класу ІП у схемах АРТ першого ряду.

Висновки

1. Встановлено, що на сучасному етапі епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу рівень поширення первинної резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів в регіонах України залишається низьким та не перевищує 5%. Статистичної різниці щодо переважного поширення резистентних штамів ВІЛ до певного класу АРВ-препаратів не виявлено.

2. Протоколи, які існують в країні (щодо добровільного тестування та консультування, профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, антиретровірусної терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів тощо) є ефективними.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Erice A.* Brief report: primary infection with zidovudin-resistant human immunodeficiency virus type 1 / Erice A., Mayers D.L., Strike D.G. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 1163–1165.
2. *Conway B.* Primary lamivudine resistance in acute/early human immunodeficiency virus infection / Conway B., Monesori V., Montaner J. [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 28. — P. 910–911.
3. *Schuurman R.* Rapid changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC) / R. Schuurman, M. Nijhuis, van Leeuwen R. [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 1995. — Vol. 171. — P. 1411–1419.
4. *Boucher C.A.* Ordered appearance of zidovudine resistance mutations during treatment of 18 human immunodeficiency virus-positive subjects / C.A. Boucher, E. O'Sullivan, J. Mulder [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 1992. — Vol. 165. — P. 105–110.
5. *Pingen M.* Evolutionary pathways of transmitted drug-resistant HIV-1 / M. Pingen, M. Nijhuis, J. de Bruijn [et al.] // *J. Antimicrob Chemother.* — 2011. — Vol. 85. — P. 420–428.
6. *Li J.Z.* Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: a systematic review and pooled analysis / J.Z. Li, R. Paredes, H.J. Ribaudo [et al.] // *JAMA.* — 2011. — Vol. 305. — P. 1327–1335.
7. *Brenner B.G.* High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection / B.G. Brenner, M. Roger, J.P. Routy. [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 195. — P. 951–959.
8. *Peters M.* Genetic diversity of HIV-1: the moving target / M. Peters, R.M. Sharp // *AIDS.* — 2000. — Vol. 14 — P. 129–140.
9. *McCutchan F.E.* Understanding the genetic diversity of HIV-1//*AIDS.* — 2000. — Vol. 14. — P. 31–44.
10. World Health Organization Protocol for Surveillance of Transmitted HIV Drug Resistance, 2012 update.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВИЧ К АРВ-ПРЕПАРАТАМ В УКРАИНЕ

М.Г. Люльчук

ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”
Установлено, что уровень распространения первичной резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам в регионах Украины остается низким и не превышает 5%.

Ключевые слова: антиретровирусная терапия (АРТ), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП), мутации резистентности ВИЧ, мутации резистентности к аналогам тимидина (МРАТ).

CHARACTERISTICS OF HIV TRANSMITTED DRUG RESISTANCE IN UKRAINE

M.G. Liulchuk

SI “The L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Disease of NAMS of Ukraine”, Kyiv
It has been found that the prevalence of primary HIV resistance to antiretroviral drugs in the regions of Ukraine remains low and does not exceed 5%.

Key words: antiretroviral therapy (ART), Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NRTI), Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), Protease inhibitor (PI) antiretroviral drugs (ARVs), HIV drug resistance, thymidine analogue mutations (TAMS).