

**Исследование уровня передачи  
резистентных к антиретровирусным  
препаратам штаммов ВИЧ-1 среди  
недавно инфицированных пациентов  
в Украине**

**Наталия Пукиш**

**Украинский центр профилактики и борьбы  
со СПИДом при поддержке**

**Регионального бюро ВООЗ в Украине**




# Эпидситуация с ВИЧ-инфекцией в Украине

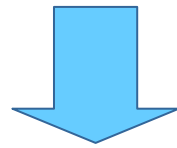
**1987 – 2007г.г.** – зарегистрировано **122 тыс.**  
случаев ВИЧ-инфекции

**2007 г.** – **17,5 тис** новых случаев (**38 на 100**  
тыс. чел)

На **1.04.2008** на диспансерном учете – **82**  
тыс. человек (**176,2 на 100 тыс. населения**)



**Август 2004 – широкомасштабный доступ к антиретровирусной терапии в Украине – программа Глобального фонда «Преодоление эпидемии ВИЧ/СПИД в Украине»**



**8 353 ВИЧ-инфицированных граждан Украины принимают ВААРТ (на 1.04.08)**

# АРТ



## Эффективность:

- Стандартизация схем терапии
- Национальные протоколы
- Обучение специалистов
- Бесперебойность поставок
- Приверженность
- Клинический и лабораторный мониторинг АРТ

## Неэффективность

### Формирование резистентности:

- Прижизненный прием АРТ
- Высокий уровень мутаций при репликации НК вируса
- Высокий turn-over ВИЧ



## Стратегии ВООЗ по надзору за развитием и формированием резистентных штаммов ВИЧ

- Эпидемиологический надзор за передачей резистентных к антиретровирусным препаратам штаммов ВИЧ у недавно инфицированных пациентов;
- Мониторинговые исследования развития резистентности в группе пациентов, которые принимают ВААРТ



## **Исследования по оценке уровня передачи резистентных штаммов ВИЧ:**

- **Оценка стандартных схем лечения, применяемые на уровне программ в стране**
- **Планирование программ**

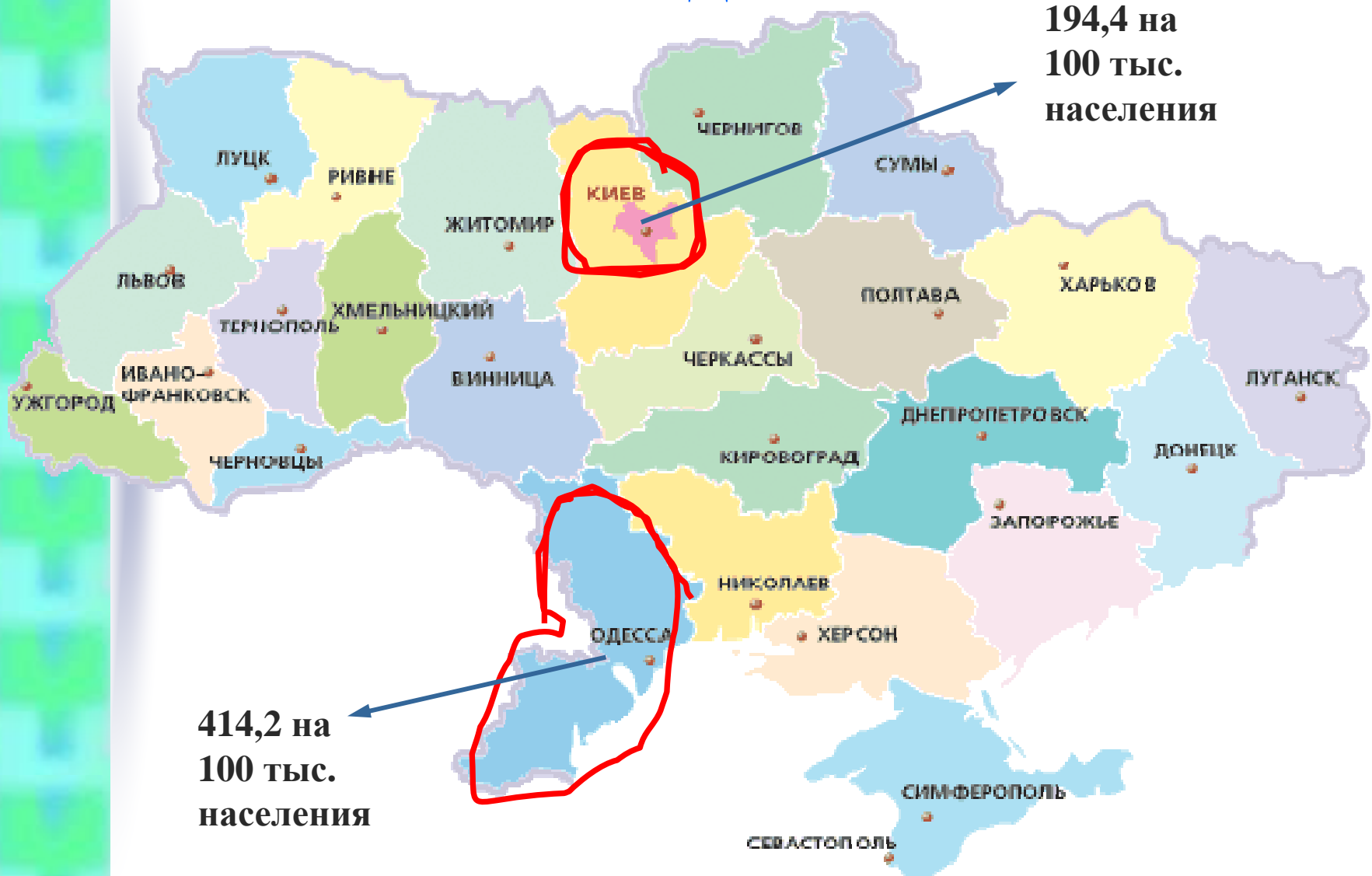
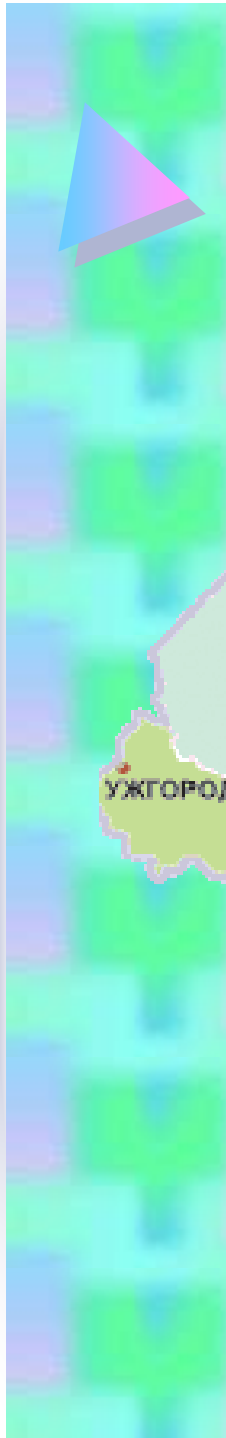


## Цель исследования:

- выявить случаи передачи резистентных к АРВ-препаратам штаммов ВИЧ в Украине в группе недавно инфицированных пациентов в Украине



# Сайты проведения исследования



194,4 на  
100 тыс.  
населения

414,2 на  
100 тыс.  
населения



## Объекты исследования:

Лаборатория Киевского  
городского центра  
СПИДа

**32 образца**

Лаборатория Одесской  
областной СЕС

**32 образца**



Лаборатория Украинского  
центра профилактики и  
борьбы со СПИДом

**64 образца**



# Критерии включения в выборку:

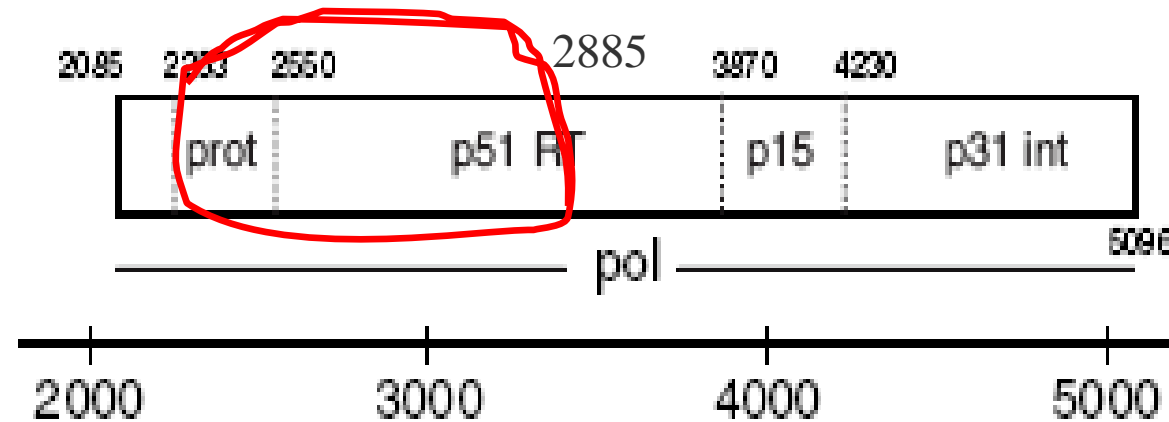
- Лица в возрасте до 25 лет, включая женщин с первой беременностью (или/и лица, в которых имеются лабораторные подтверждения **недавней сероконверсии**)
- Лица, имеющие негативный предыдущий результат на ВИЧ; \*
- Лица, **никогда не принимающие АРВ-препаратов**; \*
- Лица, которые проживают в данных регионах; \*
- Если – ПИН, стаж приема наркотиков меньше года
- Лица, в которых нет ВИЧ-индикаторных заболеваний; \*
- Лица, инфицирование которых за пределами Украины исключается; \*

*\* - если эта информация доступна*



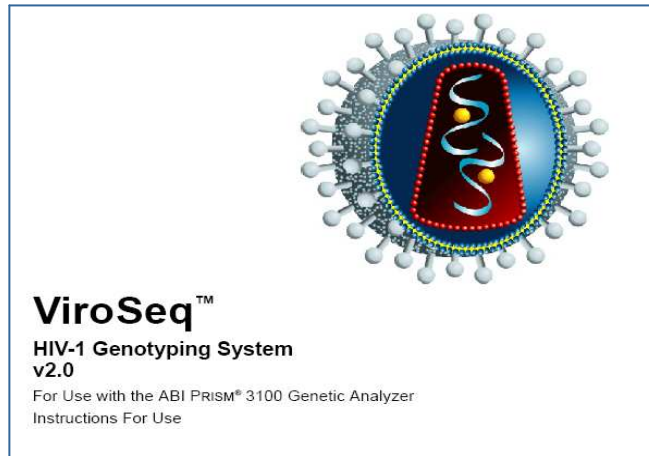
# Целевые участки генома ВИЧ:

HIV-1 HXB-2



Ген pro – кодоны 1-99

Ген pol – кодоны 1-335



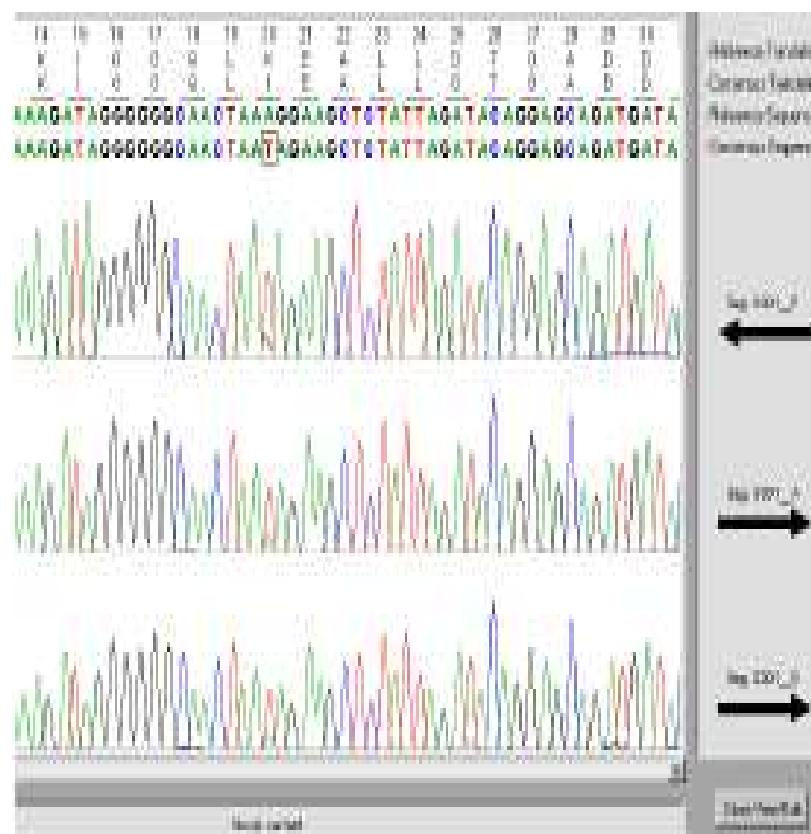
**Тест-система «ViroSeq™ HIV-1 Genotyping System v.2.0»  
фирмы Abbott**



**Генетический анализатор  
3100 Genetic Analyzer фирмы  
Applied Biosystems**

# Этапы проведения исследования:

- Выделение РНК ВИЧ
- Этап обратной транскрипции РНК ВИЧ
- Амплификация гена протеазы и 2/3 гена обратной транскриптазы
- Амплификация 7 целевых фрагментов с BigDye® Terminators
- Анализ фрагментов ДНК с помощью генетического анализатора
- Анализ с помощью программного обеспечения Sequencing analysis v.5.5, ViroSeq Genotyping System Software v.2.6





# Определение субтипа и анализ мутаций резистентности:

- **Международная база данных Стэнфордского университета**  
<http://hivdb6.stanford.edu>;
- **Алгоритмы разных групп исследователей** (GRADE \_4/2007, ANRS \_07/2006, HIVDB\_4.3.0.2 та REGA\_V7.1.1.)  
<http://www.hiv-grade.de/grade/deployed/grade.pl?program=hivalg>



## Результаты исследования:



42,2%



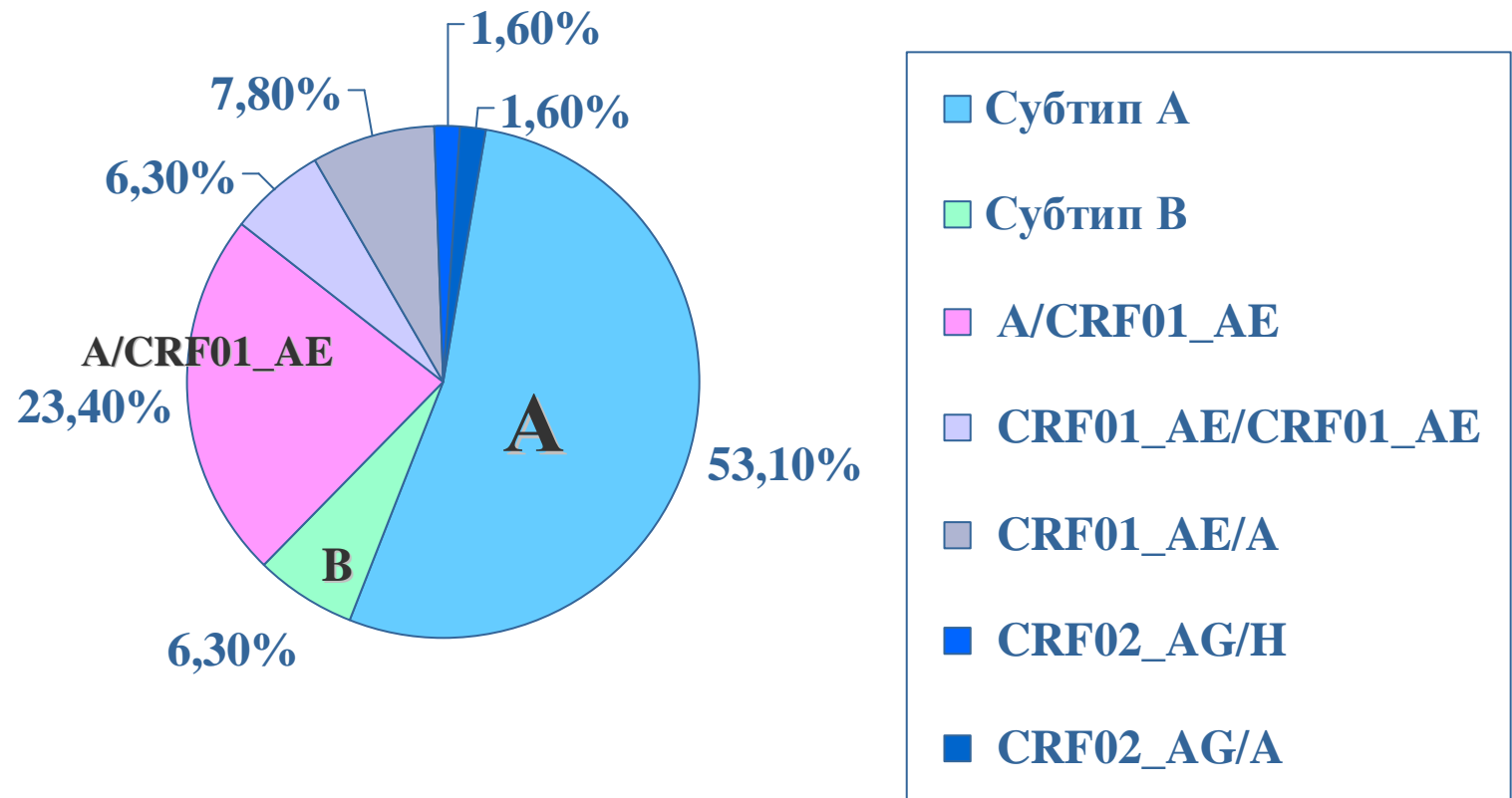
57,8%


**Возраст – 20-29 лет,  
60% - половой путь инфицирования,  
30% - ПИН**

# Результаты исследования: распространенность субтипов ВИЧ-1

Генотип вируса		Пациенты г. Киева		Пациенты Одесской обл.		Всего	
Регион геному, кодирующий протеазу (1-99)	Регион геному, кодирующий ОТ (1-335)	абс.	%	абс.	%	абс.	%
A	A	18	56,3	16	50	34	53,1
B	B	4	12,5			4	6,3
A	CRF01_AE	8	25	7	21,9	15	23,4
CRF01_AE	CRF01_AE			4	6,3	4	6,3
CRF01_AE	A			5	7,8	5	7,8
CRF02_AG	H	1	1,6			1	1,6
CRF02_AG	A	1	1,6			1	1,6
<b>Всего:</b>		<b>32</b>		<b>32</b>		<b>64</b>	


# Результаты исследования: распространенность субтипов ВИЧ





## Мутации в гене обратной транскриптазы:

- **V75M** - мутация, приводит к развитию резистентности ВИЧ к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (d4T, ddI)
- **V179D** - может вызывать или ограниченную чувствительность к ННИОТ - DLV, EFV, NVP (группа GRADE), не изменяет чувствительности вируса к препарату(группа ANRS, Rega), или приводит к потенциально низкому уровню резистентности к данным препаратам (группа HIVDB).



# Мутации в гене обратной транскриптазы:

- **V118I** - дополнительная мутация, которая селекционируется под влиянием терапии, и в присутствии ТАМ-мутаций усиливает их действие и в комплексе приводит к снижению чувствительности к большинству НИОТ. Но при отсутствии ТАМ-мутаций эффект этой мутации неизвестен.
- **A62V**- входит в комплекс мутаций Q151M, которые приводят к развитию мультирезистентности к НИОТ. A62V сама по себе никакого влияния на изменение чувствительности вируса к препаратам не вносит.
- **V106Q** и **K101Q** - полиморфические замены с минимальным или совсем без какого-либо эффекта на лекарственную устойчивость.



## Мутации в гене протеазы:

Дополнительные мутации в гене протеазы могут быть разделены на:

- **полиморфические** (L10I, I13V, K20I, M36I)
- **не полиморфические** (K43T, T74S)

Но при отсутствии «первичных» мутаций, что связаны с развитием резистентности, эти мутации не имеют никакого влияния на изменение чувствительности ВИЧ к ингибиторам протеазы.



## **Выявленные мутации в Гене протеазы:**

- L33V, E35D, M36I, R41K, V62I, H69Q

## **Гене полимеразы:**

- V35T, K122E, Q207A, R211S, A272P

- встречались в 95% образцов
- полиморфические изменения, которые никак не влияют на чувствительность ВИЧ к АРВ препаратам

# Выводи:

- Впервые в Украине в 2007 году проведено исследование уровня передачи резистентных к АРВ препаратам штаммов ВИЧ-1 среди недавно инфицированных пациентов.
- Выявлен только один образец ВИЧ, в которого была обнаружена единственная мутация, что приводит к снижению чувствительности вируса к одному классу антиретровирусных препаратов - НИОТ (к одному препарату из класса).
- В Украине уровень передачи резистентных штаммов ВИЧ-1 в группе пациентов, не получающих антиретровирусную терапию, не превышает уровня 5%.

# СПАСИБО:

- **Коллективу Укрцентр СПИДа -**  
дир. Щербинская А.М., Бабий Н.А.,  
Люльчук М.Г.,  
Кравченко О.Н.
- **Коллективу Киевского городского центра СПИДа и Одесской областной СЕС**
- **Организаторам Второй конференции по вопросам ВИЧ/СПИДа в восточной Европе и центральной Азии**
- **Региональное бюро ВООЗ в Украине –**  
Кобыща Ю.В.



**Спасибо  
за внимание!**