

Влиw мутацій резистентності ізолятів ВІЛ-1 на ефективність АРТ та епідеміологічні особливості поширення ВІЛ у Волинській області

На Волині епідемія ВІЛ-інфекції триває 21 рік та охопила всі адміністративні райони. Щоденно в області виявляється 1–2 нові випадки інфікування ВІЛ. Протягом останніх років відбулася зміна основного шляху інфікування – із парентерального на статевий – і, як наслідок, простежено щорічне збільшення кількості ВІЛ+ вагітних, що свідчить про несприятливий розвиток епідемії та поширенням ВІЛ-інфекції на благополучні прошарки населення. Уведення антиретровірусної терапії, незважаючи на неповне пригнічення реплікації ВІЛ, сприяє нормалізації основних патогенетично значимих показників функціонування імунної системи: збільшенню CD4+ хелперної субпопуляції Т-лімфоцитів та підвищенню імунорегуляторного індексу – та призводить до вірусологічної ефективності.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція/СНІД, CD4+ лімфоцити, антиретровірусна терапія, субтипи ВІЛ, вірусне навантаження.

Постановка наукової проблеми та її значення. Масштаби поширення вірусу імунодефіциту людини набули глобального характеру та є реальною загрозою в соціально-економічному розвитку більшості країн світу. Із моменту початку епідемії у світі інфікувалося ВІЛ 78 млн людей і 39 млн померли від захворювань, зумовлених СНІДом. Так, за оцінкою ЮНЕЙДС, кількість людей у світі, які живуть із ВІЛ, у 2014 р. становило 36,9 млн. До середини 2015 р. чисельність тих, хто отримував антиретровірусну терапію, становила 16 млн, що удвічі більше, ніж п'ять років тому [2; 4; 9].

Епідемія ВІЛ-інфекції в Україні одна з найважчих серед країн Східної Європи та Співдружності Незалежних Держав. За період 1987 – шість міс. 2016 рр. в країні офіційно зареєстровано 287 968 випадків ВІЛ-інфекції серед громадян України, у тому числі 88 075 захворювань на СНІД та 39 885 смертей від хвороб, зумовлених СНІДом [1; 3].

Волинська область належить до регіонів із середнім рівнем захворюваності на ВІЛ-інфекцію та середнім рівнем смертності від хвороб, зумовлених СНІДом і займає 12 рангове місце серед всіх адміністративних територій України (перші місця в областей із найменшими показниками). Початком епідемії у Волинській області можна вважати 1996 р., коли вперше діагностовано й поставлено на офіційний облік 86 ВІЛ-інфікованих осіб, із яких 78 були споживачами ін'єкційних наркотиків. За 21 рік епідемії ВІЛ поширився на всі адміністративні райони області (рис. 1).

Протягом періоду епідемії ВІЛ-позитивні мешканці міст складають 73,5 %, сіл – 26,5 %. Простежено збільшення кількості щорічно нововиявлених випадків ВІЛ-інфікування серед сільського населення, що свідчить про недостатню обізнаність сільського населення щодо захворювання на ВІЛ, шляхів передачі та ймовірності інфікування, а також про необхідність забезпечення доступу мешканців сіл до послуг консультування та тестування на наявність антитіл до ВІЛ (ДКТ). Крім того, частина мешканців сіл, котрі тимчасово проживають у містах, обстежуються й виявляються в містах і при постановці на офіційний облік реєструються як мешканці міст [8].

Із травня 2005 р. Волинську область уключено в план упровадження розширеної антиретровірусної терапії для лікування хворих на ВІЛ/СНІД в Україні. Станом на 01.01.2016 р. АРТ отримують 1054 особи, із них дорослих, охоплених лікуванням, із-поміж тих, хто потребує АРТ, – 71 %. Від активної диспансерної групи – 64 %. Із 42 ВІЛ-позитивних дітей, які перебувають під медичним наглядом, АРТ отримують 40 (одна дитина – в ОХМАДИТІ).

Мета дослідження – зробити сероепідеміологічний моніторинг циркуляції ВІЛ 1/2 серед населення Волинської області, визначити субтипову структуру ВІЛ серед пацієнтів, котрі перебувають на АРТ, та дослідити ефективність застосування високоактивної антиретровірусної терапії з вивченням імунологічної, вірусологічної й клінічної ефективності лікування.

Матеріали й методи досліджень. Предметом дослідження стала динаміка рівня вірусного навантаження в пацієнтів, які перебувають на терапії; особливості рівня CD4+ лімфоцитів від розвитку опортуністичних інфекцій обстежуваних, закономірності динаміки рівня Т-лімфоцитів від прогресування ВІЛ-інфекції й застосування АРВ-терапії.

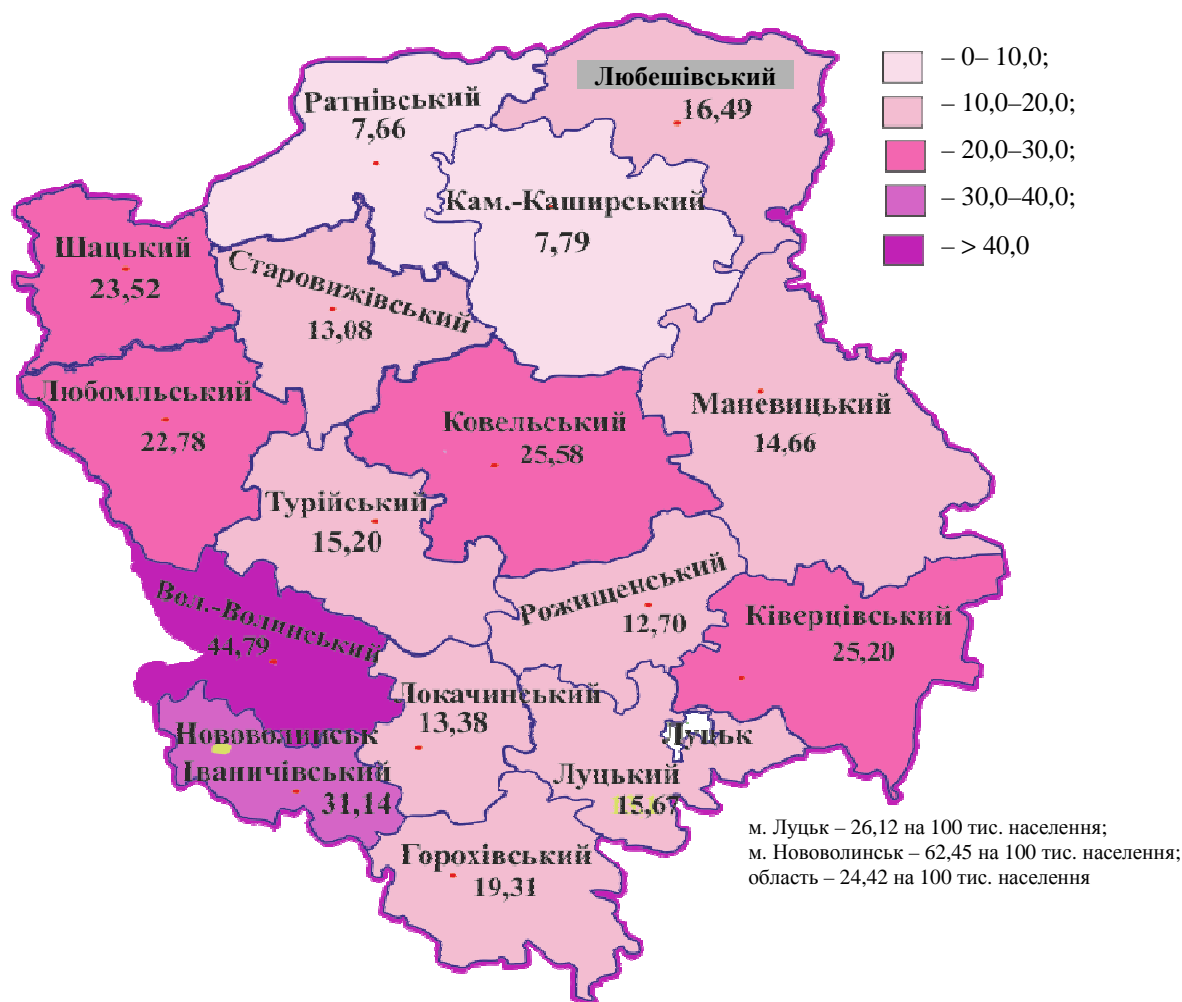


Рис. 1. Захворюваність на ВІЛ-інфекцію/СНІД за 2016 р.
за адміністративними територіями Волинської області (на 100 тис. населення)

Визначення рівня вірусного навантаження в пацієнтів, які отримують антиретровірусну терапію, протягом лікування виконували методом ПЛР; установлення кількості субпопуляцій Т-лімфоцитів – методом проточної цитометрії з допомогою двоколірних моноклональних антитіл у ВІЛ-інфікованих, які перебувають на диспансерному обліку в обласному центрі з профілактики та боротьби зі СНІДом; проводили порівняльний аналіз отриманих результатів у групах обстежуваних залежно від тривалості захворювання, віку й статі обстежуваних, а також тривалості АРВ-терапії.

Виклад основного матеріалу й обґрунтування отриманих результатів досліджень. При здійсненні серомоніторингу за період 1996–2016 р. виявлено 4858 осіб з антитілами до ВІЛ (467,14 на 100 тис. населення), із яких станом на 01. 01. 2017 р. проживає в області 2615 осіб. Із них під медичним спостереженням перебуває 2018 осіб (рис. 2). Установлено, що показники виявлених осіб з антитілами до ВІЛ на 100 тис. населення є найвищими в Західному регіоні України. Потрібно зазначити, що за останні три роки в області простежено стабілізацію показників захворюваності на ВІЛ-інфекцію.

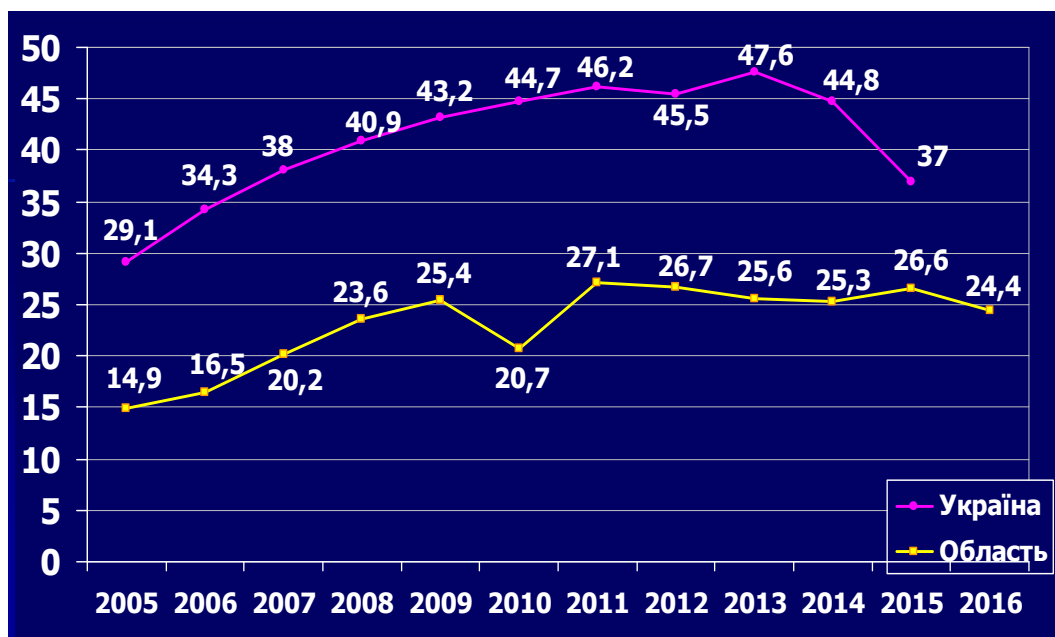


Рис. 2. Захворюваність на ВІЛ-інфекцію у Волинській області та в Україні на 100 тис. населення станом на 01.01.2017 р.

Протягом останніх років відбулася зміна основного способу інфікування – парентерального (рис. 3, 4). Щорічно ВІЛ-інфекція поширюється на благополучні прошарки населення за рахунок зростання статевого шляху інфікування (із 31,2 % – у 2005 р. до 69,7 % – у 2016 р.). Переважання частки статевого способу інфікування свідчить про несприятливу тенденцію розвитку епідемії в умовах нестабільної соціально-економічної ситуації в країні, військових дій на Сході України, високих міграційних процесів серед населення (внутрішньої та зовнішньої легальної й нелегальної міграції) [8].

Збільшення кількості осіб, які інфікувалися статевим способом, відбувається також унаслідок утягування в епідемію осіб гомосексуальної орієнтації – ЧСЧ. На Волині вперше у 2013 р. зареєстровано одну ВІЛ-позитивну особу, котра повідомила про свою гомосексуальну орієнтацію. Усього станом на 01.01.2017 р. під медичним наглядом із діагнозом ВІЛ-інфекція/СНІД перебуває 23 ЧСЧ, статеву орієнтацію яких виявлено вже під час перебування під медичним наглядом із приводу ВІЛ-інфекції. Із них 12 осіб отримують антиретровірусну терапію. За 2016 р. зареєстровано п'ять уперше виявлених ВІЛ-позитивних ЧСЧ (2 % від загальної кількості ВІЛ-позитивних осіб, поставлених на облік) (рис. 4).

У комплексі заходів протидії епідемії ВІЛ/СНІД важливе місце займає специфічна високоактивна антиретровірусна терапія. Ефективне пригнічення реплікації вірусу попереджає в пацієнтів розвиток опортуністичних інфекцій, продовження й підвищення якості їхнього життя, а також зменшує вірогідність передачі ВІЛ від однієї людини іншій (унаслідок низького вірусного навантаження <40 копій/мкл) [7].

Для визначення імунологічної та вірусологічної ефективності ВААРТ проаналізовано показники імунної системи – значення CD4 + хелперної субпопуляції Т-лімфоцитів, і вірусного навантаження у 100 пацієнтів (50 жінок і 50 чоловіків), які перебувають на терапії протягом трьох років (рис. 5). Існує пряма залежність між кривою зниження CD4+ Т-лімфоцитів та клінічним прогресуванням ВІЛ-інфекції: якщо кількість CD4+ Т-лімфоцитів знижується більше ніж на 7 % за рік, то ризик розвитку СНІДу в 35 разів вищий, ніж у хворих зі стабільною кількістю CD4+ Т-лімфоцитів. Тому, урахувавши цю закономірність, ми визначали кількість CD4+ Т-лімфоцитів у динаміці один раз на 6–12 місяців.

Кількість CD4 + лімфоцитів визначали методом проточної цитометрії, який є максимально стандартизованим і дає змогу оцінити імунний стан ВІЛ-інфікованого пацієнта. Основа методу – специфічне зв'язування поверхневих антигенів клітин крові з моноклональними антитілами, які кон'юговані з флуоресцентною міткою. Вивчали дані показників на початку терапії, через шість місяців і протягом трьох років лікування.

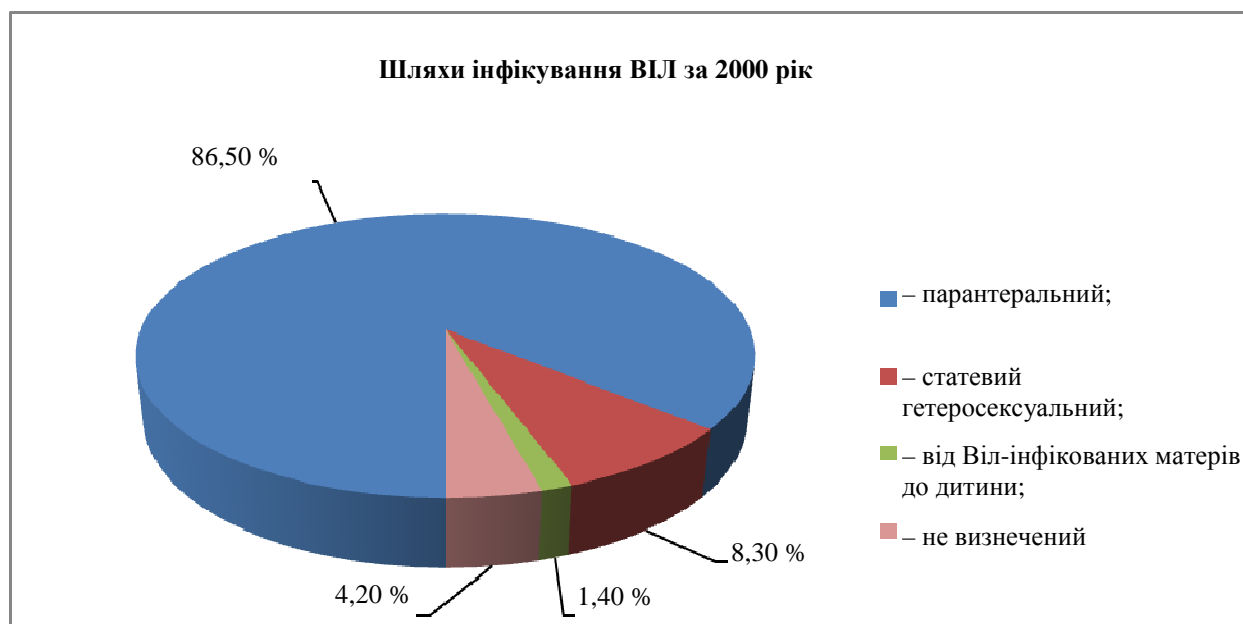


Рис. 3. Розподіл за шляхом інфікування ВІЛ у 2000 р., %

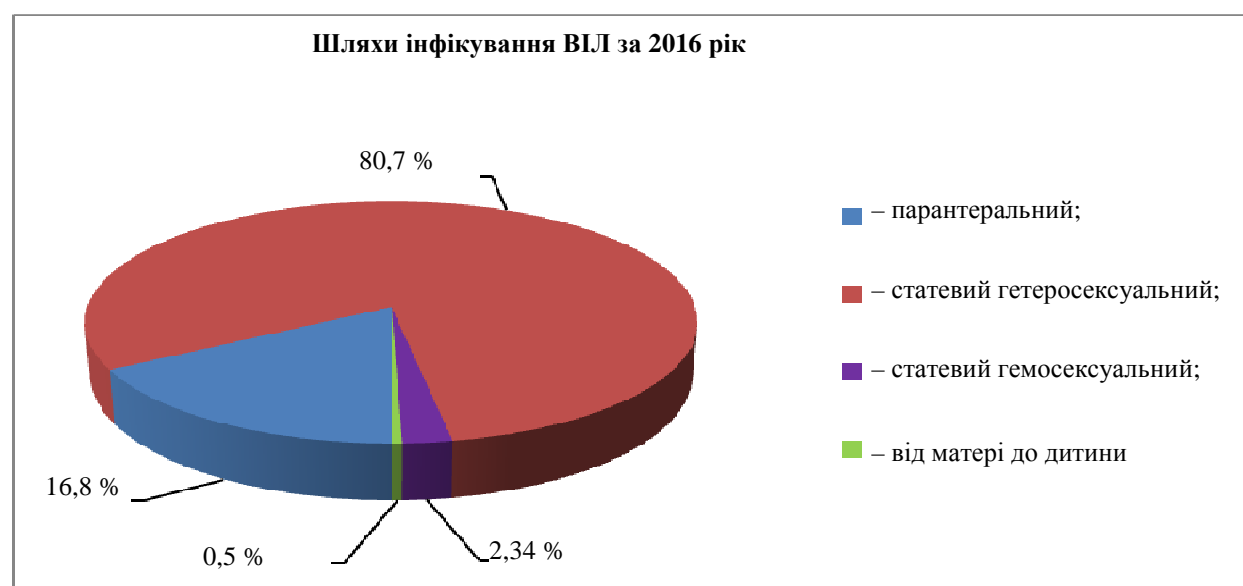


Рис. 4. Розподіл за шляхом інфікування ВІЛ у 2016 р., %

Різні комбінації АРВ-препаратів протягом лікування сприяли стабільному зростанню абсолютних значень CD4 + Т-лімфоцитів як у чоловіків, так і в жінок, що зумовило за перші півроку терапії збільшення в 1,85 раза від початкових значень на момент початку терапії (CD4 + абс. – 148,91 кл.), а протягом наступних трьох років лікування відбувалося стабільне зростання середніх значень CD4 + майже в три рази (1 рік – 339,53 кл., 2 рік – 381,12 кл., 3 рік – 435, 32 кл.), що свідчить про імунологічну ефективність терапії.

Вірусне навантаження, що визначалося методом ЗТ-ПЛІР (полімеразна ланцюгова реакція з попереднім етапом зворотної транскрипції) на базі референс-лабораторії ДУ «Український центр контролю за соцхворобами МОЗ України», за шість місяців від початку лікування лише в 4 % пацієнтів, а на другому й третьому роках – у 2 % показники перевищували 2000 РНК копій / мл, у решти досліджуваних ці дані не перевищували 40 РНК-копій/мл. Так, у 98 % респондентів на третьому році лікування спостерігали вірусологічну ефективність терапії. Отже, така висока ефективність АРВ-терапії може свідчити про те, що в групах пацієнтів, незалежно від стадії, була висока схильність до АРТ.

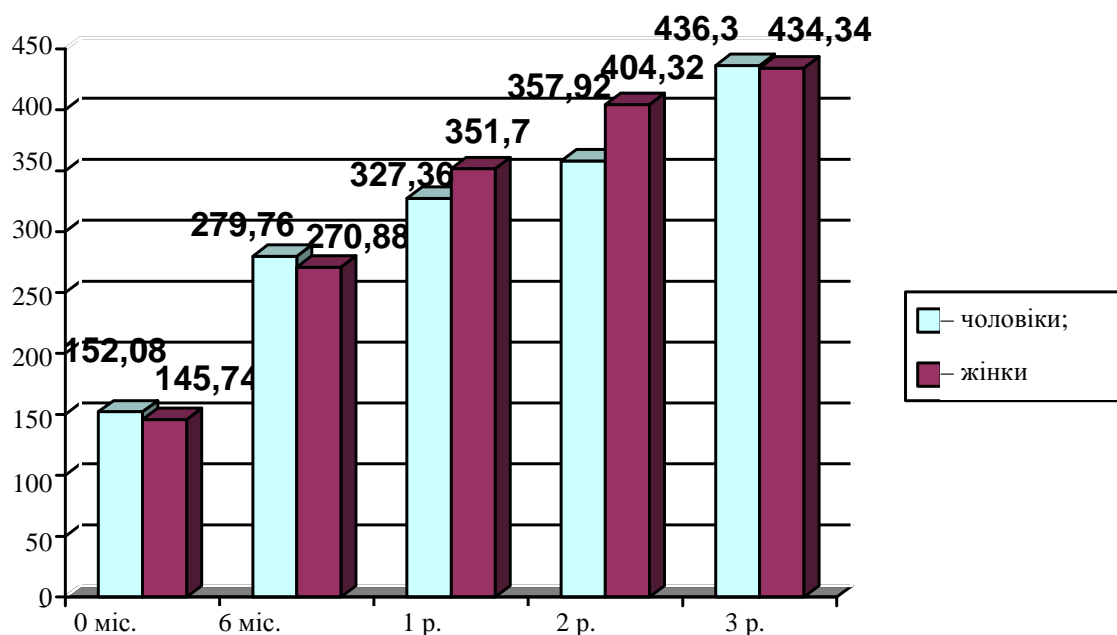


Рис. 5. Порівняльна характеристика показників CD 4+ T-лімфоцитів у чоловіків та жінок, які отримують ВААРТ (абс. значення)

Проте однією з перешкод для лікування вірусу імунодефіциту людини є його висока генетична мінливість. Вірусологічна неефективність АРТ може свідчити про формування стійкості ВІЛ до певних антиретровірусних препаратів, а також, як наслідок, – до тимчасових порушень режиму прийому препаратів (недотримання часу та дози прийому АРВ-препаратів або взагалі відмова від терапії) [1; 5; 6]. Для зменшення ризику формування резистентних штамів ВІЛ в Україні розроблено Національну стратегію моніторингу резистентності ВІЛ, яка затверджена Державною службою України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань.

Тому на базі референс-лабораторії ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними захворюваннями МОЗ України» у 2015 р. проведено обстеження на наявність мутацій резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів методом секвенування геному ВІЛ у п'яти ВІЛ-інфікованих пацієнтів, котрі перебували шість та більше місяців на ВААРТ із рівнем вірусного навантаження, що перевищував 2000 РНК-копій/мл.

Так, за результатами генотипування, ВІЛ-1 у чотирьох пацієнтів виявлено субтип А. Крім генотипу А, в одній особі визначено рекомбінантну форму – CRF01_AE. У п'яти зразках крові виявлено такі мутації резистентності: D67N, K70KR, M184V, K219EK, K103N, K70Q, M184I, K101E, G190S. У чотирьох зразках крові визначено мутації резистентності ВІЛ до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) та нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ). Такі пацієнти потребують заміни схеми лікування та переведення з препаратів класу НІЗТ і НІЗТ на препарати класу інгібіторів протеази (ІП).

Висновки й перспективи подальших досліджень. Отримані результати дали підставу встановити гетерогенність генотипової структури ВІЛ-1 у Волинській області з переважанням субтипу А та визначити резистентні штами ВІЛ-1 до антиретровірусних препаратів у досліджуваних зразках крові.

Джерела та література

1. ВІЛ-інфекція в Україні // Інформаційний бюлетень. – № 42. – 2014. – Київ : ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами Міністерства охорони здоров'я України», 2014. – 40 с.
2. ВІЛ-інфекція в Україні // Інформаційний бюлетень. – № 43. – 2015. – Київ : ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами Міністерства охорони здоров'я України», 2015. – 111 с.
3. ВІЛ-інфекція в Україні // Інформаційний бюлетень. – № 46. – 2016. – Київ : ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами Міністерства охорони здоров'я України», 2016 – 38 с.

4. Глобальный информационный бюллетень // ЮНЭЙДС. – 2014.
5. Кравченко О. М. Субтипова структура популяції віл-1, що циркулює на території України / О. М. Кравченко, М. Г. Люльчук, А. М. Щербінська, С. В. Антоненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2002. – № 1 (4). – С. 101–102.
6. Методичні рекомендації, щодо лабораторного моніторингу за ВІЛ-інфекцією та антиретровірусною терапією. – Київ : МОЗ України, 2004. – 135 с.
7. Оцінка та можливості розширення універсального доступу до профілактики ВІЛ/СНІДу, лікування, догляду та підтримки у Волинській області. – Київ : МОЗ України, 2007. – 83 с.
8. Сероепідеміологічний моніторинг поширення ВІЛ/СНІД у Волинській області. Звіти ОЦПБ – СНІД за 1996–2016 р. – Луцьк, 2016.
9. How AIDS changed everything-MDG6: 15 years, 15 lessons of hope from the AIDS response. – Geneva : UNAIDS ; 25 September, 2015.

Соколова Елена, Полищук Валерий, Макаренко Елена. Влияние мутаций резистентности изолятов ВИЧ-1 на эффективность АРТ и эпидемиологические особенности распространения ВИЧ в Волынской области. На Волыни эпидемия ВИЧ-инфекции длится 21 год и охватила все административные районы. Ежедневно в области оказывается 1–2 новых случая инфицирования ВИЧ. В последние годы произошла смена основного пути инфицирования – с парентерального на половой – и, как следствие, наблюдается ежегодное увеличение количества ВИЧ + беременных, что свидетельствует о неблагоприятном развитии эпидемии и распространении ВИЧ-инфекции на благополучные слои населения. Введение антиретровирусной терапии, несмотря на неполное подавление репликации ВИЧ, способствует нормализации основных патогенетически значимых показателей функционирования иммунной системы: увеличению CD4 + хелперно субпопуляции Т-лимфоцитов и повышению иммунорегуляторного индекса, а также приводит к вирусологической эффективности.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция / СПИД, CD4 + лимфоциты, антиретровирусная терапия, субтипы ВИЧ, вирусная нагрузка.

Sokolova Oksana, Valerii Polishchuk, Makarenko Olena. Resistance Mutations Impact of HIV-1 Isolates the Effectiveness of ART and Epidemiological Features of HIV in the Volyn Region. In Volyn HIV epidemic lasts 21 year and covered all administrative districts. Daily 1–2 turns in new HIV infections. In recent years has changed to the main route of transmission – parenteral sexual and as a consequence, the annual increase in the number of HIV + pregnant women, which indicates the favorable development of the epidemic and the spread of HIV in wealthy segments of the population. The introduction of antiretroviral therapy, despite the incomplete suppression of HIV replication, promotes the normalization of the major pathogenetic important indicators of the immune system, increase CD4 + helper T-lymphocyte subpopulations and increase immunoregulatory index, and leads to virological efficacy.

Key words: HIV / AIDS, CD4 + lymphocytes, antiretroviral therapy, subtypes of HIV, viral load.

Стаття надійшла до редколегії
18.02.2017 р.

УДК:599.323.41:577.353

**Світлана Зай,
Тетяна Матвієнко,
Владислав Білобров,
Софія Парадізова,
Дарія Вулицька,
Олександр Мотузюк**

Динаміка скорочення *m. gastrocnemius medialis* щурів при хронічній алкоголізації

Мета роботи – виявити й охарактеризувати ознаки алкоголь-асоційованого обтяження викликаних скорочень скелетних м'язів при хронічній алкогольної міопатії на підставі аналізу показників силової продуктивності м'язової системи.

Результати дослідження показали, що алкоголізація щурів призводить, як мінімум, до 2-х функціональних змін показників скорочувальних процесів: необхідності збільшення часу релаксації для можливості адекватної м'язової відповіді на стимуляційні пули та збільшення часу дотетанічних періодів силової відповіді м'язів при

© Зай С., Матвієнко Т., Білобров В., Парадізова С., Вулицька Д., Мотузюк О., 2017