

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В. Громашевського НАМН України»

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Люльчук Марія Геннадіївна

УДК 616.9.579.828.:616.921.5.:616.9.578.8.25.12-07

ДИСЕРТАЦІЯ

**«МОНІТОРИНГ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ВІЛ ДО АРВ-ПРЕПАРАТІВ В
СИСТЕМІ ЕПІДНАГЛЯДУ ЗА ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ В УКРАЇНІ»**

Спеціальність 14.02.02 – «Епідеміологія»
(Медичні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ М.Г.Люльчук

Науковий консультант Щербінська Алла Михайлівна, Заслужений діяч науки і
техніки, доктор медичних наук, професор

КИЇВ – 2021

АНОТАЦІЯ

Люльчук М.Г. Моніторинг резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів в системі епідагляду за ВІЛ-інфекцією в Україні. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.02.02 – епідеміологія (222 – Медицина) – Державна Установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України», м. Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена розв'язанню важливої науково-практичної проблеми – науковому обґрунтуванню удосконалення системи епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією шляхом розробки стратегії моніторингу резистентності ВІЛ в Україні на підґрунті вивчення первинної та набутої резистентності ВІЛ та факторів, що на неї впливають.

Дослідження здійснювалося із застосуванням комплексу високоінформативних методів, зокрема, бібліосемантичного, епідеміологічних, молекулярно-генетичних, біоінформативних, статистичних.

За результатами проведеного комплексного молекулярно-генетичного аналізу популяції ВІЛ, що циркулює на сучасному етапі епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу встановлено, що в більшості зразків крові пацієнтів вірус відноситься до ВІЛ-1 субтипу А (89,2%), в 10,2% випадків – до ВІЛ-1 субтипу В.

З метою вивчення особливостей популяції ВІЛ-1 субтипу А, що циркулює в Україні в умовах активної міграції населення, проведено філогеографічний аналіз послідовностей гену *pol* субтипу А ВІЛ-1, отриманих при обстеженні 427 ВІЛ-позитивних пацієнтів з вірусологічною неефективністю АРТ, які знаходилися на АРТ в регіональних центрах профілактики і боротьби зі СНІД України. Для філогеографічного аналізу послідовності розподілили на 7 географічних зон, так званих «географічних локацій»: Центр, Схід (з

урахуванням Донецької і Луганської областей, що беруть участь у військовому конфлікті), Захід, Південь, АР Крим, міста Київ та Одеса.

Отримані результати показали, що відбувається перерозподіл вірусних ліній з регіонів, зайнятих війною, до решти території України: більшість проаналізованих послідовностей ВІЛ, відібраних в Україні протягом 2012-2015 років, мали походження, прямо чи опосередковано, з Донецька та Луганська. Найбільш інтенсивний рух вірусних ліній спостерігався від східного до центрального і південного регіонів, у напрямку місць із значною часткою ЛВІН, зокрема, до міст Одеса та Київ. В Криму та локації «Захід» навпаки міграційних подій спостерігалось дуже мало (<1% в кожному).

Частка ВІЛ-1 субтипу В в Україні є істотно меншою у порівнянні з ВІЛ-1 субтипу А, проте його популяція представлена двома різними циркулюючими лініями: одна виявляється в основному серед ЛВІН та характеризується дуже низьким генетичним різноманіттям, тоді як інша є генетично схожою на штами субтипу В, що циркулюють у країнах Західної Європи. Перший варіант субтипу В ВІЛ-1 є більш поширеним в Україні, виявляється не тільки в Миколаєві, але спостерігається і в деяких інших країнах колишнього Радянського Союзу. Цей варіант згодом отримав назву ВКРС (або IDU-В ВІЛ-1). Для вивчення особливостей даної популяції нами було проведено філогенетичний аналіз сіквенсів субтипу В ВІЛ-1.

Загалом українські послідовності ВІЛ-1 субтипу В (n=120) були отримані від пацієнтів, які належали до 4-х груп: ЛВІН; чоловіки, які мали секс із чоловіками; заражені гетеросексуальним шляхом (які не належали до групи ЛВІН) та інфіковані шляхом трансмісії від матері до дитини. Більшість українських послідовностей (75%,) були від пацієнтів чоловічої статі. 61% сіквенсів отримано з Києва, 24% - з Миколаєва, решта регіонів були представлені ≤ 5 послідовностями кожний. Географічний розподіл набору даних ВІЛ-1 субтипу В, що використовувався нами, був більш репрезентативним, ніж українські нуклеотидні послідовності ВІЛ-1 субтипу В,

що є доступними з бази даних у Лос-Аламосі, але менш кількісним, ніж домінуючий ВІЛ-1 субтипу А в Україні.

Встановлено, що епідеміологічні характеристики ВІЛ-1 субтипу В в Україні останнім часом змінилися. Зокрема, ВІЛ-1 субтипу В більше не обмежується середовищем ЛВІН і поширюється по всій країні. Наші дані також свідчать, що ВІЛ-1 субтипу В в Україні не зосереджений у середовищі чоловіків, які мають секс із чоловіками, на відміну від Західної Європи.

Загалом можна відзначити, що переважання в Україні ВІЛ-1 субтипу А має деякі позитивні наслідки: завдяки переважанню ВІЛ-1 субтипу А (менш агресивного у порівнянні із ВІЛ-1 субтипу В з точки зору активності формування резистентності до АРВП) в Україні поки що немає необхідності проводити моніторинг первинної резистентності ВІЛ на постійній основі. Високий рівень розповсюдженості первинної резистентності ВІЛ спостерігається зазвичай у тих країнах, де переважає ВІЛ-1 субтипу В: саме там рекомендується кожного пацієнта обстежувати на резистентність ВІЛ до АРВП до початку лікування з метою вибору максимально ефективної стартової схеми лікування.

Рівень поширення первинної резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів в регіонах України залишається низьким та не перевищує 5%; що може бути пов'язано з домінуванням в Україні ВІЛ-1 субтипу А (89,2%), що є менш активним у порівнянні з ВІЛ-1 субтипу В з точки зору частоти формування МР ВІЛ.

Визначено, що частота набутої резистентності ВІЛ до АРВП у дорослих ВІЛ-інфікованих пацієнтів складає 6,0%. Виявлено, що достовірно частіше ($p \leq 0,05$) мутації резистентності ВІЛ до АРВП виявляються у ВІЛ-інфікованих чоловіків ($59,70 \pm 2,25$)%, ніж у жінок ($40,3 \pm 2,25$)%, що пов'язано з біоповедінковими гендерними особливостями. Вік більшості дорослих пацієнтів ($92,19 \pm 1,23$)% з мутаціями резистентності ВІЛ коливається в діапазоні від 25 до 49 років. Виявлено, що тривалість АРТ та кількість замінів

схемах лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів суттєвого впливу на частоту формування МР ВІЛ не мають.

Серед МР ВІЛ до ННІЗТ у дорослих пацієнтів найбільш поширеними були G190S (62,1%); K101E (37,1%); Y181C (30,3%). Серед МР ВІЛ до ІІ переважали M46I/L/M (22,2%); V82A/F/S/V (22,2%); I54V (9,7%). Що стосується МР ВІЛ до НІЗТ, то найчастіше зустрічалися M184V (53,8%), K65R (31,1%), D67N (18,1%), T215F (13,3%), K70R (13,3%). Найбільш поширені МР ВІЛ до Ефавірензу і Невірапіну (62,1%), а також до Ламівудину і Емтрицитабіну (53,8%).

Встановлено, що вагомим фактором щодо ризику формування МР ВІЛ є генетичний бар'єр АРВП: на тлі прийому препаратів класу ННІЗТ (з низьким генетичним бар'єром) частота формування МР ВІЛ складає 5,3%. Прийом препаратів класу ІІ (з високим генетичним бар'єром) супроводжується формуванням МР ВІЛ значно рідше - в 1,1% випадків. Вказане обґрунтовує доцільність і необхідність проведення систематичного моніторингу за розвитком МР ВІЛ у пацієнтів, які знаходяться на АРТ та більш ретельного та виваженого підходу лікарів до призначення пацієнтам схем АРТ на основі АРВП з низьким генетичним бар'єром (EFV або NVP). На сьогоднішній день цей клас препаратів через свою невисоку вартість є ключовим компонентом близько 60% стартових схем АРТ в Україні.

«Портрет» пацієнта з резистентністю ВІЛ виглядав так: найчастіше (59,70±2,25)% це чоловік, у віці 35,8±4,1 років, який знаходиться на схемі лікування, що складається з 2 НІЗТ + 1 ННІЗТ та має МР ВІЛ в 190, 184, 65, 101 позиціях ферменту зворотної транскриптази ВІЛ.

Узагальнюючи отримані нами дані з вивчення набутої резистентності ВІЛ у дорослих осіб, можна з впевненістю стверджувати, що тривалість терапії та кількість замінь схем лікування суттєвого впливу на частоту формування МР ВІЛ не мають. Вагомим фактором є генетичний бар'єр АРВП: чим вище генетичний бар'єр до резистентності ВІЛ, тим нижче ризик формування МР ВІЛ до АРВП.

Висвітлено проблему резистентності ВІЛ у дітей. Було проаналізовано зразки крові дітей, які отримували АРТ, проте не мали вірусологічної ефективності терапії. Загалом до групи дослідження увійшли 195 дітей, із зразків крові яких були отримані нуклеотидні послідовності гену *pol* ВІЛ-1. Діти були у віці від 1 до 17 років. Більшість складала хлопці 114 (58,5%).

Діти знаходилися на терапії протягом від 1,5 до 16 років, середня тривалість АРТ 4,8 років. Рівень ВН ВІЛ у дітей коливався у діапазоні від 2136 до 834414 РНК-копій/мл плазми крові, середнє значення дорівнювало 109172 РНК-копій/мл. Усі діти отримували схеми АРТ, що склалися з 2-х НІЗТ (основа) та 1-го ННІЗТ (ключовий компонент) або 2-х НІЗТ (основа) + 1 ІІ (ключовий компонент).

Найчастіше (76,4%) дітям призначалися схеми на основі AZT/3ТС (НІЗТ). У якості ключового компоненту застосовували: Lpv/rtv (41,6%), EFV (34,7%), NVP (19,4%) NFV (2,7%).

Результати проведених нами молекулярно-генетичних досліджень з секвенування геному ВІЛ дозволили встановити, що серед МР ВІЛ до НІЗТ у дітей найчастіше було виявлено М184V (55,6%), до ННІЗТ - G190S (16,7%), Y181C (12,5%), K103N (11,1%), до ІІ – в поодиноких випадках: M46I (4,2%), I54V (2,8%), V82A (2,8%).

Виявлено, що недостатня прихильність батьків до АРТ залишається суттєвою проблемою лікування ВІЛ-інфікованих дітей в Україні. Серед МР ВІЛ до ННІЗТ у дітей найбільш поширеними є: G190S (16,7%); Y181C (12,5%), K103N (11,1%). МР ВІЛ до ІІ у дітей зустрічаються рідко: M46I (4,2%); V82A (2,8%); I54V (2,8%). Серед МР до НІЗТ найчастіше виявляються М184V (55,6%), K65R (6,9%), D67N (6,9%), K70R (6,9%). Встановлено, що частота набутої резистентності ВІЛ до АРВП у ВІЛ-інфікованих дітей складає 5,0%. МР ВІЛ до ННІЗТ стають причиною вірусологічної неефективності лікування в 1,5% випадках; до ІІ – в 0,2% випадках. Визначено, що у дітей формування МР ВІЛ до АРВП класів ННІЗТ та ІІ відбувається достовірно ($p < 0,05$) рідше у порівнянні з дорослими пацієнтами, що можна пояснити тим,

що більшість дітей розпочинають АРТ з АРВП класу ІІІ з високим генетичним бар'єром.

Проаналізовано фактори, що можуть мати вплив на формування резистентності ВІЛ. Показано, що моніторинг індикаторів раннього попередження резистентності ВІЛ є важливим елементом національної стратегії моніторингу резистентності ВІЛ в Україні, оскільки дозволяє виявити недоліки існуючих програм АРТ як на рівні окремих закладів, так і на національному рівні. Встановлено, що в більшості регіональних центрів профілактики і боротьби зі СНІДом України не практикується призначення ВІЛ-інфікованим пацієнтам моно- або бітерапії, що є значним досягненням у профілактиці резистентності ВІЛ; разом з тим, в деяких регіонах визначено дефіцит АРВП, проблеми з утриманням пацієнтів під диспансерним наглядом, що навпаки підвищує ризик розвитку стійкості ВІЛ до АРВП. Визначено необхідність посилення роботи лікарів у напрямку формування прихильності пацієнтів до АРТ.

На підставі всебічного аналізу нами було розроблено науково обґрунтовану модель організації моніторингу резистентності ВІЛ до АРВП, яка повинна бути складовою частиною епідагляду за ВІЛ-інфекцією в Україні. Основними напрямками моніторингу резистентності ВІЛ є вивчення структури популяції ВІЛ, що циркулює в Україні; аналіз частоти первинної резистентності ВІЛ у нещодавно інфікованих пацієнтів, виявлення частоти формування та спектру мутацій резистентності ВІЛ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (дорослих та дітей) на тлі прийому АРВП, моніторинг РПІ, контроль прихильності пацієнтів до терапії, налагодження та відпрацювання механізму забезпечення України безперебійними поставками АРВП, поставками тестів для визначення рівня ВН ВІЛ, забезпечення сталого розвитку, підтримки, постійного удосконалення ЗОЗ, що працюють у сфері ВІЛ/СНІДу, їх можливостей, потужності, робочої сили та ресурсів.

.....

ANNOTATION

The research was carried out using a complex of highly informative methods including bibliosemantics, epidemiologic, molecular genetics, bioinformatics and statistics.

According to the results of comprehensive molecular genetic analysis of the circulating HIV population at the current stage of the HIV/AIDS epidemic, it was found that in most blood samples of patients the virus belonged to subtype A HIV-1 (89.2%), in 10.2% cases - to subtype B.

With the aim of to study the characteristics of the HIV-1 population of subtype A circulating in Ukraine in conditions of active migration, a phylogeographic analysis of *pol* sequence datasets of subtype A of HIV-1 were performed in regional AIDS centers of Ukraine. For phylogeographic analysis the sequences were divided into 7 geographical zones, the so-called "geographical locations": Center, East (including Donetsk and Luhansk regions involved in the military conflict), West, South, Crimea, Kyiv and Odessa.

The results show that there is a redistribution of viral lines from the war-torn regions to the rest of Ukraine: most of the analyzed HIV sequences selected in Ukraine during 2012-2015 emerged (directly or indirectly) from Donetsk and Luhansk. East was the main source of viral lines (92% of migration events in the dataset). The most intensive movement of viral lines was observed from the eastern region to the central and southern regions, in the direction of places with a significant share of IDU, in particular, to the cities of Odessa and Kyiv. In Crimea and the West location, on the other side, very few migration events were observed (<1% each).

The part of HIV-1 subtype B in Ukraine is significantly lower than subtype A, but its population is represented by two different circulating lines: one is found mainly among IDU and is characterized by very low genetic diversity, while the other is genetically similar to B subtypes circulating in Western Europe. The first variant of subtype B HIV-1 is more common in Ukraine, it is found not only in Mykolaiv, but is also observed in some other countries of the Former Soviet Union.

This option was later called B_{FSU} (or IDU-B HIV-1). To study the characteristics of this population, we performed a phylogenetic analysis of the sequences of subtype B of HIV-1.

In general, Ukrainian sequences of HIV-1 subtype B (n = 120) have been obtained from patients who belonged to 4 groups: IDU; men who had sex with men (MSM); heterosexually infected (who did not belong to the IDU group) and infected through mother-to-child transmission. The majority of Ukrainian sequences (75%) have been from male patients. The 61% of sequences have been obtained from Kyiv, 24% - from Mykolaiv, the rest of the regions have been represented by ≤ 5 sequences each.

The geographical distribution of the HIV-1 subtype B data set which we used, was more representative than the Ukrainian HIV-1 subtype B sequences available from the Los Alamos database, but less quantitative than the dominant HIV-1 subtype A in Ukraine.

It is established that the epidemic profile of subtype B HIV-1 in Ukraine has recently changed. In particular, subtype B HIV-1 is no longer limited to the IDU environment and is spread throughout the country. Our data also show that subtype B HIV-1 in Ukraine is not concentrated among men who had sex with men, unlike in Western Europe.

In general, it can be noted that the predominance of HIV-1 subtype A in Ukraine has some advantages: HIV-1 subtype A is less aggressive than HIV-1 subtype B in terms of ARV resistance activity, so there is no need to monitor primary HIV-drug resistance on an ongoing basis. High level of primary HIV resistance is common in countries where HIV-1 subtype B predominates: it is recommended that each patient is to be screened for HIV drug resistance mutations (DRM) before treatment to select the most effective starting treatment regimen.

The prevalence of primary HIV resistance to antiretroviral drugs in the regions of Ukraine remains low and does not exceed 5%; which may be due to the dominance of HIV-1 subtype A in Ukraine (89.2%), which is less active compared to HIV-1 subtype B in terms of the frequency of HIV DRM.

It has been determined that the frequency of acquired HIV DRM in adult HIV-infected patients is 6.0%. It was found that significantly more often ($p \leq 0.05$) mutations of HIV DRM are found in HIV-infected men (59.70 ± 2.25) % than in women (40.3 ± 2.25) %, which associated with biobehavioral gender characteristics.

The age of most adult patients (92.19 ± 1.23) % with HIV DRM varies from 25 to 49 years. It was found that the duration of ARV and the number of substitutions in the treatment regimens of HIV-infected patients have no significant impact on the frequency of HIV DRM.

Among the HIV DRM to NNRTIs in adult patients, the most common were G190S (62.1%); K101E (37.1%); Y181C (30.3%); to IP were M46I/L/M (22.2%); V82A/ F/S/V (22.2%); I54V (9.7%); the most common HIV DRM to NRTIs were M184V (53.8%), K65R (31.1%), D67N (18.1%), T215F (13.3%), K70R (13.3%). The most common mutations in HIV are resistance to Efavirenz and Nevirapine (62.1%), as well as to Lamivudine and Emtricitabine (53.8%).

It has been established that the genetic barrier of ARV is a significant factor of the risk of HIV DRM: against the background of taking NNRTIs (with a low genetic barrier), the frequency of HIV DRM is 5.3%. Taking drugs of the IP class (with a high genetic barrier) is accompanied by the formation of HIV DRM much less often - in 1.1% of cases.

This justifies the need for systematic monitoring of the development of HIV in patients with ART and a more careful and balanced approach of physicians to prescribing ART schemes based on ARV with a low genetic barrier (EFV or NVP). Today, this class of drugs is a key component of about 60% of starting ART regimens in Ukraine due to its low cost.

The "portrait" of a patient with HIV DRM looks like this: most often (59.70 ± 2.25) % is a man, aged 35.8 ± 4.1 years, who is on a treatment regimen consisting of 2 NRTIs + 1 NNRTIs and has drug-resistant HIV in 190, 184, 65, 101 positions of reverse transcriptase enzyme of HIV.

Summarizing our data with the study of acquired drug-resistant HIV in adults, we can confidently assert that the duration of therapy and the number of treatment

regimen changes do not have a significant effect on the frequency of HIV DRM formation. A significant factor is the genetic barrier to ARVs: the higher the genetic barrier to HIV drug-resistance, the lower the risk of developing HIV resistance to ARVs.

The problem of drug-resistant HIV in children is highlighted. Blood samples of children who received ART but did not have virological efficacy were analyzed. Blood samples with nucleotide sequences of the HIV-1 pol region were obtained from a total of 195 children, who were included in the research group. The children varied in age from 1 to 17 years. The majority were boys - 114 (58.5%).

Children have been in therapy for 1.5 to 16 years; the average duration of ART was 4.8 years. Children's level of HIV varied from 2136 to 834414 RNA copies/ml of blood plasma, the average value was 109172 RNA copies/ml. All children received ART regimens consisting of 2 NRTIs (baseline) and 1 NNRTIs (key component) or 2 NRTIs (baseline) + 1 IP (key component).

Children were most commonly (76.4%) prescribed with treatment schemes based on AZT/3TC (NRTIs). The key components of the treatment: Lpv/rtv (41.6%), EFV (34.7%), NVP (19.4%), NFV (2.7%).

The results of our molecular genetic research on the sequencing of the HIV genome revealed that among the drug-resistance of HIV to NRTIs in children was most often detected in M184V (55.6%), to NNRTIs - G190S (16.7%), Y181C (12.5%), K103N (11.1%), to IP - in isolated cases: M46I (4.2%), I54V (2.8%), V82A (2.8%).

It has been found that insufficient parental adherence to ART remains a significant problem in the treatment of HIV-infected children in Ukraine. Among the resistances of HIV to NNRTIs in children, the most common are: G190S (16.7%); Y181C (12.5%), K103N (11.1%). Resistance of HIV to IP in children are rare: M46I (4.2%); V82A (2.8%); I54V (2.8%). The most common drug resistance mutations (DRM) to NRTIs are: M184V (55.6%), K65R (6.9%), D67N (6.9%), and K70R (6.9%). It has been established that the frequency of acquired HIV resistance to ARVP in HIV-infected children is 5.0%. Resistance of HIV to NNRTIs cause

virological ineffectiveness of treatment in 1.5% of cases; resistance to IP - in 0.2% of cases. It was determined that the formation of HIV DRM to ARVP classes NNRTIs and IP in children occurs significantly ($p < 0.05$) less often than in adult patients, which can be explained by the fact that most children start ART with ARVP class IP with a high genetic barrier.

Factors that may influence the formation of HIV resistance were analyzed. It is shown that the monitoring of indicators of early warning of HIV resistance is an important element of the national strategy for monitoring HIV resistance in Ukraine, as it allows to identify the shortcomings of existing ART programs both at the level of individual institutions and at the national level. It has been established that most regional AIDS centers in Ukraine do not prescribe mono- or bitherapy to HIV-infected patients, which is a significant achievement in the prevention of HIV drug-resistance. At the same time, in some regions there is a shortage of ARV, problems with keeping patients under dispensary supervision, which in turn increases the risk of developing HIV resistance to ARV. The need to strengthen the work of physicians in the direction of forming patients' commitment to ART has been identified.

Based on thorough analysis, we have developed a scientifically based model of monitoring HIV resistance to ARVP that should be part of the surveillance of HIV infection in Ukraine. The main areas of HIV resistance monitoring are the research of the structure of the HIV population circulating in Ukraine; analysis of the frequency of primary HIV resistance in newly infected patients, detection of the frequency of formation and spectrum of mutations of HIV drug-resistance in HIV-infected patients (adults and children) on the background of ARV, monitoring the risk of infection, control of patients' adherence to treatment, managing uninterrupted supply of ARV, supply of tests to determine the level of VL of HIV, ensuring sustainable development, support, continuous improvement of health care facilities working in the field of HIV / AIDS, their capabilities, capacity, workforce and resources.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Molecular epidemiology of HIV type 1 in Ukraine: Birthplace of an epidemic / M.D. Saad, A.M. Shcherbinskaya, Y. Nadai, Y.V. Kruglov, S.V. Antonenko, M.G. Lyulchuk [et al.]. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2006. V. 22 (8). P. 709–714. (Дисертантом проведено молекулярно-генетичні дослідження методом гетеродуплексного аналізу ДНК, аналіз отриманих результатів, взято участь у підготовці статті до друку).

2. Лабораторний моніторинг активації цитомегаловірусу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД осіб / А.Ф. Фролов, М.Г. Люльчук, С.В. Антоненко, М.В. Абдуллаєва, Н.О. Бабій, О.М. Кравченко. *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2007. №19. С. 98–104. (Дисертантом сформульовано ідею, проведено дослідження методом ПЛР, проаналізовано дані, підготовлено статтю до друку).

3. Визначення вірусологічної ефективності антиретровірусної терапії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів за рівнем вірусного навантаження ВІЛ-1 / М.Г. Люльчук, С.В. Антоненко, Н.О. Бабій, А.М. Щербінська, С.І. Доан. *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2010. № 27. С. 87–93. (Дисертантом сформульовано ідею, проведено дослідження методом ПЛР, проаналізовано дані, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

4. Встановлення частоти вірусологічної неефективності антиретровірусної терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів з різною її тривалістю / М.Г. Люльчук, С.І. Доан, Н.О. Бабій, А.М. Щербінська. *Лабораторна діагностика*. 2011. № 1 (55). С. 35–38. (Дисертантом сформульовано ідею, проведено дослідження методом ПЛР, проаналізовано дані, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

5. Аналіз індикаторів раннього попередження формування резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів в Україні / Н.М. Нізова, М.Г. Люльчук, Ю.В. Кобища, К.В. Воронова. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*.

2013. №1 (12). С. 14–24. (Здобувачем організовано збір даних, здійснено ретроспективний аналіз, систематизовано матеріал, підготовлено статтю до друку).

6. Люльчук М.Г. Аналіз частоти формування резистентності ВІЛ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на тлі прийому антиретровірусних препаратів першого ряду. *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2013. № 37. С. 277–293.

7. Люльчук М.Г. Моніторинг поширення резистентних штамів ВІЛ в Україні у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з різною тривалістю АРТ. *Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби)*. 2013. № 1-2 (20). С. 60–67.

8. Люльчук М.Г. Характеристика субтипової структури ВІЛ на різних стадіях епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в Україні. *Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби)*. 2013. № 3–4 (21). С. 9–14.

9. Люльчук М.Г. Характеристика первинної резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів в Україні. *Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби)*. 2014. № 1–2 (22). С.15–18.

10. Профілактичні програми: досягнення і уроки в протидії епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу / А.М. Щербінська, Н.О. Бабій, М.Г. Люльчук, О.В. Молчанець, Н.Й. Потокій, Л.І. Гетьман, С.В. Антоненко. *Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби)*. 2014. № 1–2 (22). С. 4–8. (Дисертантом здійснено ретроспективний аналіз даних, взято участь у формуванні висновків, підготовлено роботу до друку).

11. Люльчук М.Г. Вивчення причин вірусологічної неефективності АРТ на ранніх строках лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів. *Актуальна інфектологія*. 2015. № 1 (6). С. 40–44.

12. Performance of an Early Infant Diagnostic Test, AmpliSene DNA-HIV-FRT, Using Dried Blood Spots Collected from Children Born to Human Immunodeficiency Virus-Infected Mothers in Ukraine / J. Chang, T. Tarasova, V.

Shanmugam, M. Azarskova, M. Liulchuk [et al.]. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015. Vol. 53. No.12. P. 3853–3858. (Дисертантом проведено аналіз даних, взято участь в узагальненні даних та формулюванні висновків).

13. Люльчук М.Г. Впровадження в Україні оновленої системи індикаторів раннього запобігання медикаментозної резистентності ВІЛ. *Інфекційні хвороби*. 2017. № 1 (87). С. 9–15.

14. In vitro study of anti-HIV activity of Proteflazid herbal composition / T. Trokhymchuk, M. Zavelevich, M. Liulchuk, D. Starosyla [et al]. *American Journal of Fundamental, Applied & Experimental Research*. 2017. Vol. 4 (7). P. 87–91. (Дисертантом проведено дослідження методом ПЛР, проаналізовано дані).

15. Епідемія ВІЛ/СНІДу в Україні та вплив людей, які вживають ін'єкційні наркотики на її розвиток / А.М. Щербінська, М.Г. Люльчук, Н.О. Бабій, Л.І. Гетьман, В.В. Кирпічова, Т.В. Гриценко. *Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби)*. 2017. № 3–4 (29). С. 28–32. (Дисертантом проведено ретроспективний аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

16. Molecular epidemiology reveals the role of war in the spread of HIV in Ukraine / T. Vasylyeva, M. Liulchuk, S. Friedman, I. Sazonova, N. Faria [et al.]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018. Vol. 115. No.3. P. 1051–1056. (Дисертантом проведено секвенування геному ВІЛ, аналіз отриманих результатів, взято участь у підготовці статті до друку).

17. Вплив людей, які вживають ін'єкційні наркотики на розвиток епідемії ВІЛ/СНІДу в Україні / А.М. Щербінська, М.Г. Люльчук, Н.О. Бабій, В.В. Кирпічова, Л.І. Гетьман, Т.В. Гриценко, О.В. Молчанець. *Актуальна інфектологія*. 2018. Том 6. № 5. С. 234–239. (Дисертантом проаналізовано дані, підготовлено статтю до друку).

18. The changing epidemiological profile of HIV-1 subtype B epidemic in Ukraine / T. Vasylyeva, M. Liulchuk, L. Plessis, E. Fearnhill, V. Zadorozhna [et

al.]. *AIDS research and human retroviruses*. 2019. No.35 (2). P. 155–163. (Дисертантом проведено секвенування геному ВІЛ, аналіз отриманих результатів, взято участь у підготовці статті до друку).

19. HIV drug resistance in person who inject drugs enrolled in an HIV prevention trial in Indonesia, Ukraine, and Vietnam: HPTN074 / Ph. Palumbo, Y. Zhang, J. Fogel, X. Guo, W. Clarke, A. Breaud, P. Richardson, E. Piwowar-Manning, S. Hart, E. Hamilton, N. Hoa, M. Liulchuk [et al.]. *PLoS ONE*. 2019. No.14 (10). P. 1–16. (Дисертантом проведено збір зразків крові, аналіз отриманих результатів, взято участь у підготовці статті до друку).

20. Phylogenetic Analysis of Human Immunodeficiency Virus from People Who Inject Drugs in Indonesia, Ukraine, and Vietnam: HPTN 074 / M. Sivay, M. Grabowski, Y. Zhang, P. Palumbo, X. Guo, E. Piwowar-Manning, E. Hamilton, T. Ha, S. Antonyak, D. Imran, V. Go, M. Liulchuk [et al.]. *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 71(8). P. 1836–1846. (Дисертантом проведено збір зразків крові, аналіз отриманих результатів, взято участь у підготовці статті до друку).

21. Phylodynamics Helps to Evaluate the Impact of an HIV Prevention Intervention / T. Vasylyeva, A. Zarebski, P. Smyrnov, L. Williams, A. Korobchuk, M. Liulchuk, V. Zadorozhna [et al.]. *Viruses*. 2020. No.12. P. 469–484. (Дисертантом проведено секвенування геному ВІЛ, аналіз отриманих результатів, взято участь у підготовці статті до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Моніторинг активації цитомегаловірусу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД осіб з використанням сучасних методів лабораторної діагностики / А.Ф. Фролов, С.В. Антоненко, М.Г. Люльчук, М.В. Абдуллаєва, О.М. Кравченко, Н.О. Бабій. "Епідеміологія, сучасні методи діагностики та профілактики гострих інфекцій дихальних шляхів": матеріали науково-практичної конференції (м. Київ, 7–8 лютого 2007 р.). Київ, 2007. С. 90–91. (Здобувачем

проведено дослідження методом ПЛР, проаналізовано отримані дані, систематизовано матеріал, підготовлено статтю до друку).

2. Вивчення спектру коінфекцій вірусного генезу у ВІЛ-інфікованих осіб / Н.О. Бабій, А.М. Щербінська, О.М. Кравченко, М.Г. Люльчук. *"Епідеміологія, сучасні методи діагностики та профілактики гострих інфекцій дихальних шляхів"*: матеріали науково-практичної конференції (м. Київ, 7–8 лютого 2007 р.). Київ, 2007. С. 80–81. *(Дисертантом проведено молекулярно-генетичні дослідження методом ПЛР, проаналізовано отриманий матеріал, взято участь у підготовці висновків).*

3. Характеристика первичной распространенности резистентных штаммов ВИЧ на разных стадиях эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Украине / М.Г. Люльчук, Н.А. Бабий, А.М. Щербинская, С.В. Антоненко, С.И. Доан. *III конференция по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии*: материалы конференции (г. Москва, 28–30 октября 2009 г.). Москва, 2009. Т.1. С. 43. *(Дисертантом сформульовано ідею, проведено секвенування геному ВІЛ, проаналізовано дані, підготовлено тези до друку).*

4. Щербинская А.М., Люльчук М.Г. Опыт оказания интегрированной помощи больным ВИЧ-инфекцией в Украине. *III конференция по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии*: материалы конференции (г. Москва, 28–30 октября 2009 г.). Москва, 2009. Т.1. С. 45. *(Дисертантом проаналізовано дані, підготовлено роботу до друку).*

5. Изучение субтиповой структуры ВИЧ в регионах Украины в условиях внедрения широкомасштабной АРТ / М.Г. Люльчук, Н.А. Бабий, С.В. Антоненко, А.М. Щербинская, С.И. Доан, О.М. Можаровская, Т.М. Суховецкая. *«Молекулярная диагностика – 2010»*: материалы VII Всероссийской научно-практической конференции (г.Москва, 24-26 ноября 2010 г.). Москва, 2010. С. 63–64. *(Дисертантом сформульовано ідею, проведено дослідження методом ПЛР, проаналізовано дані, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).*

6. Бабій Н.О., Щербінська А.М., Люльчук М.Г. Поширеність резистентних до АРВ-препаратів штамів ВІЛ-1 у ВІЛ-інфікованих жінок, які отримують високоактивну антиретровірусну терапію. *Інфекційні хвороби: невирішені проблеми (діагностика, етіопатогенетичні особливості, лікування, профілактика)*: матеріали науково-практичної конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського (м. Київ, 16 жовтня 2013 р.). Київ, 2013. С. 10–11. (Дисертантом проведено секвенування геному ВІЛ, проаналізовано дані, взято участь у формуванні висновків).

7. Люльчук М.Г. Вплив прихильності пацієнтів до антиретровірусної терапії на вірусологічну ефективність лікування. «За кожне життя разом»: матеріали другої національної науково-практичної конференції з питань ВІЛ-інфекції/СНІДу (м. Київ, 24-26 жовтня 2013р.). *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2013. Додаток №2. С. 20–21.

8. Частота вірусологічної неефективності терапії у ВИЧ-інфіцированих пацієнтів з різною тривалістю прийому АРВ-препаратів в Україні / М.Г. Люльчук, В.В. Кирпичева, Н.А. Бабій, А.М. Щербінська, С.В. Антоненко. «Молекулярна діагностика – 2014»: матеріали VII Всеросійської науково-практичної конференції (г. Москва, 18–20 марта 2014 г.). Москва. 2014. С. 70. (Дисертантом сформульовано ідею, проведено дослідження методом ПЛР, проаналізовано дані, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).

9. Поширеність резистентних до антиретровірусних препаратів штамів ВІЛ у жінок з неефективною АРВ-терапією / Н.О. Бабій, М.Г. Люльчук, А.М. Щербінська, В.В. Кирпичова. *Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист*: матеріали науково-практичної конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та 120-річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (м. Київ, 12 – 13 жовтня 2016 р.). Київ, 2016. С. 14–15. (Дисертантом взято участь у

секвенуванні геному ВІЛ, здійснено аналіз даних, взято участь в узагальненні даних та формулюванні висновків).

10. Моніторинг резистентності ВІЛ в Україні в умовах розширення масштабів АРТ / М.Г. Люльчук, А.М. Щербінська, Н.О. Бабій, В.В. Кирпічова. *Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист*: матеріали науково-практичної конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та 120-річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (м. Київ, 12–13 жовтня 2016 р.). Київ, 2016. С. 66–67. (Дисертантом сформульовано ідею, проведено дослідження методом ПЛР, проаналізовано дані, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).

11. Оцінка індикаторів раннього попередження медикаментозної резистентності ВІЛ в закладах України, що надають антиретровірусну терапію / М.Г. Люльчук, О.Л. Мищенко, Т.В. Гриценко, А.М. Щербінська. *За кожне життя разом: прискорення до мети 90-90-90*: матеріали третьої національної науково-практичної конференції (м. Київ, 21–23 листопада 2016р.). *Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби)*. 2016. № 3–4 (27). С. 88–89. (Здобувачем організовано збір даних, здійснено ретроспективний аналіз, систематизовано матеріал, підготовлено статтю до друку).

12. Проблема резистентності ВІЛ до різних класів АРВ-препаратів / М.Г. Люльчук, А.М. Щербінська, Н.О. Бабій, В.В. Кирпічова. *Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека*: матеріали науково-практичної конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського, приуроченої до 130-річчя від дня його народження (м. Київ, 12-13 жовтня 2017р.). Київ, 2017. С. 110–111. (Дисертантом сформульовано ідею, проведено секвенування геному ВІЛ, проаналізовано дані, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).

13. Люльчук М.Г., Задорожная В.И., Щербинская А.М. Проблема резистентности ВІС в Україні. *Молекулярная диагностика – 2018: материалы Международной научно-практической конференции* (г. Минск, 27–28 сентября 2018 г.). Минск, 2018. С. 400. *(Дисертантом сформульовано ідею, проведено секвенування геному ВІЛ, проаналізовано дані, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).*

14. Глобальні задачі в подоланні епідемії ВІЛ/СНІДу в контексті завдань лабораторної служби діагностики ВІЛ-інфекції в Україні / А.М. Щербінська, М.Г. Люльчук, Н.О. Бабій, В.В. Кирпичова. *Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та приуроченої до 25-річчя Національної академії медичних наук України* (м. Київ, 11–12 жовтня 2018 р.). Київ, 2018. С. 191–193. *(Дисертантом проаналізовано дані, підготовлено тези до друку).*

15. Розвиток кадрового потенціалу лабораторій діагностики ВІЛ-інфекції/СНІДу як необхідної складової для досягнення цілей 90-90-90 / І.В. Андріанова, М.Г. Люльчук, Н.О. Бабій, В.В. Кирпичова, А.М. Щербінська. *Україна. Здоров'я нації*. 2018. № 3 (50). С. 113. *(Дисертантом проаналізовано дані, взято участь у підготовці тез до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Телегін Д.Є., Антоненко С.В., Люльчук М.Г., Кравченко О.М., Панасенко Г.В. Спосіб виявлення контамінації медичного обладнання та інструментарію патогенними вірусами з парентеральним шляхом передачі: пат. 67620А Україна. № 20031110427; заявл. 19.11.2003; опубл. 15.06.2004, Бюл. № 6, 2004 *(Дисертантом здійснено молекулярно-генетичні дослідження методом ПЛР, аналіз отриманих даних, взято участь в оформленні патенту).*

2. Фролов А.Ф., Антоненко С.В., Люльчук М.Г., Бабій Н.О. Спосіб визначення персистуючого вірусу грипу у ВІЛ-інфікованих осіб в міжепідемічний по грипу період: пат. 43503 Україна. № u200900614; заявл. 28.01.2009; опубл. 25.08.2009, Бюл. № 16, 2009 (*Дисертантом проведено патентний пошук, узгоджено ідею розробки способу, взято участь в оформленні патенту*).

3. Марієвський В.Ф., Доан С.І., Люльчук М.Г., Бабій Н.О. Спосіб приготування зразків сухих крапель крові для проведення молекулярно-генетичних досліджень: пат. 66454 Україна. № u201105359; заявл. 27.04.2011; опубл. 10.01.2012, Бюл. № 1, 2012 (*Дисертантом проведено патентний пошук, узгоджено ідею розробки способу, оформлено патент*).

4. Котова Н.В., Бабій Н.О., Андріанова І.В., Люльчук М.Г., Рингач Н.О. Оцінювання сучасного стану ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-позитивними матерями. Київ: ПЦ «Фоліант», 2013. 60 с. (*Дисертантом проаналізовано літературні джерела, підготовлено до друку окремі розділи монографії*).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	26
ВСТУП	29
РОЗДІЛ 1 ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	41
1.1 Епідемічний процес ВІЛ-інфекції в Україні	41
1.2 Біологічні властивості ВІЛ	46
1.3 Сучасна класифікація популяції ВІЛ	50
1.4 Молекулярно-епідеміологічні особливості ВІЛ-інфекції	58
1.5 Механізми резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів	67
1.6 Проблема ВІЛ-інфекції у дітей: лабораторна діагностика, лікування, резистентність ВІЛ до АРВ-препаратів	76
1.7 Фактори, що сприяють ризику формування резистентності ВІЛ	82
1.8 Організація епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією в Україні	84
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	91
2.1 Матеріали дослідження	91
2.2 Методи дослідження	95
2.2.1 Епідеміологічні методи	95
2.2.2 Молекулярно-генетичні методи	108
2.2.3 Біоінформативні методи	113
2.2.4 Статистичні методи	116
РОЗДІЛ 3 ХАРАКТЕРИСТИКА СУБТИПОВОЇ СТРУКТУРИ ПОПУЛЯЦІЇ ВІЛ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ЕПІДПРОЦЕСУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В УКРАЇНІ	119
3.1 Субтипова структура популяції ВІЛ-1 до впровадження АРТ в Україні	119

3.2	Субтипова структура популяції ВІЛ-1 в Україні на тлі впровадження комбінованої високоактивної АРТ	123
3.3	Субтипова структура популяції ВІЛ-1 в умовах розширення масштабів АРТ в Україні	125
3.4	Вивчення впливу активної міграції населення на біологічні властивості ВІЛ-1 субтипу А в Україні	128
3.5	Епідеміологічна характеристика популяції ВІЛ-1 субтипу В в Україні	133
РОЗДІЛ 4	ПЕРВИННА (ПЕРЕДАНА) РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ВІЛ В УКРАЇНІ	144
4.1	Рівень первинної резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів до впровадження АРТ в Україні	144
4.2	Вплив впровадження широкомасштабної АРТ на рівень первинної резистентності ВІЛ в регіонах України	148
РОЗДІЛ 5	АНАЛІЗ ЧАСТОТИ ФОРМУВАННЯ НАБУТОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ВІЛ У ВІЛ-ПОЗИТИВНИХ ДОРΟΣЛИХ ОСІБ НА ТЛІ ПРИЙОМУ АРВ-ПРЕПАРАТИВ В УКРАЇНІ	155
5.1	Частота виявлення набутої резистентності ВІЛ у пацієнтів з однією схемою терапії в анамнезі (когортні дослідження)	155
5.2	Вивчення проблеми набутої резистентності ВІЛ у пацієнтів із різною тривалістю лікування та замінами схем терапії в анамнезі	180
5.3	Вивчення впливу генетичного бар'єру АРВ-препаратів та інших факторів (віку та статі пацієнта, тривалості терапії) на частоту формування набутої резистентності ВІЛ до ключових компонентів схем терапії (ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази та	188

	інгібіторів протеази)	
	5.4 Вплив генетичного бар'єру АРВ-препаратів на частоту формування набутої резистентності ВІЛ до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, що складають основу схем АРТ	196
РОЗДІЛ 6	ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТІ ВІЛ У ДІТЕЙ	205
	6.1 Впровадження методології використання сухої краплини крові СКК для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дітей методом полімеразної ланцюгової реакції	205
	6.2 Частота набутої резистентності ВІЛ у дітей на тлі прийому АРТ	218
РОЗДІЛ 7	ФАКТОРИ, ЩО МАЮТЬ ВПЛИВ НА ФОРМУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ВІЛ ДО АНТИРЕТРОВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ В УКРАЇНІ	228
	7.1 Ретроспективний аналіз даних індикаторів раннього попередження (РП) резистентності ВІЛ, зібраних в когорті пацієнтів, які розпочали АРТ в 2009 році (когорта 2009 року)	228
	7.2 Ретроспективний аналіз даних РП, зібраних в когорті 2011 року	234
	7.3 Ретроспективний аналіз даних РП, зібраних в когорті 2014 року	238
	7.4 Ретроспективний аналіз даних РП, зібраних в когорті 2016 року	242
	7.5 Ретроспективний аналіз даних РП, зібраних в когорті 2017 року	252
РОЗДІЛ 8	УДОСКОНАЛЕННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ	269

	25
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	282
ВИСНОВКИ	317
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	320
ДОДАТОК А Список публікацій здобувача	381
ДОДАТОК Б Апробація результатів дослідження	390
ДОДАТОК В Акти впровадження	393

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АРВП	Антиретровірусні препарати
АРТ	Антиретровірусна терапія
ВГС	Вірус гепатиту С
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ВН	Рівень вірусного навантаження ВІЛ-1
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПО	Внутрішньо переміщені особи
ГБ	Генетичний бар'єр
ГПР	Група підвищеного ризику
ДКВСУ	Державна кримінально-виправна служба України
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ДУ	Державна установа
ЕДТА	Етилендіамінтетраоцтова кислота
ЗОЗ	Заклад охорони здоров'я України
ЗПТ	Замісна підтримувальна терапія
ЗТ-ПЛР	Полімеразна ланцюгова реакція з етапом зворотної транскрипції
ЗТС	Ламівудин
ІІ	Інгібітори протеази
ІІІ	Інгібітори інтегрази
кДНК	ДНК-копія РНК ВІЛ
КЗ	Комунальний заклад
КіТ	Консультування і тестування
КНП	Комунальне некомерційне підприємство
КУ	Комунальна установа
ЛЖВ	Люди, які живуть з ВІЛ
ЛІС	Лабораторні інформаційні системи
ЛВІН	Люди, які використовують ін'єкційні наркотики

МОЗ	Міністерство охорони здоров'я України
МР	Мутації резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів
НІЗТ	Нуклеозидні/нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази
ННІЗТ	Ненуклеозидні/нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази
НРЛ	Національна референс-лабораторія з діагностики ВІЛ/СНІДу
ОР	Обласна Рада
ОЦПБС	Обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом
ПЛР	Полімеразна ланцюгова реакція
ПОШ	Пункти обміну шприців
ППМД	Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини
РНК	Рибонуклеїнова кислота
РПІ	Індикатори раннього попередження резистентності ВІЛ
СД4	СД4 лімфоцити
СЗЯ	Система забезпечення якістю
СКК	Суша крапля крові
СНІД	Синдром набутого імунодефіциту
США	Сполучені Штати Америки
ЦГЗ	ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»
ЮНЕЙДС	Об'єднана програма ООН з ВІЛ/СНІДу
АВС	Абакавір
АТV/r	Посилений Атазанавір
AZT	Зидовудин
CDC	Центр контролю і профілактики захворювань США
DRV/r	Посилений Дарунавір
DTG	Долутегравір
EFV	Ефавіренз
ETR	Етравірін
EVG	Елвітегравір
FSU	колишній Радянський Союз (former Soviet Union)

FTC	Емтрицитабін
GARPR	Глобальний звіт про хід боротьби зі СНІДом (Global AIDS Response Progress Reporting)
HBsAg	Поверхневий антиген вірусу гепатиту В
IBBS	Біоповедінкові дослідження
LPV/r	Посилений Лопінавір
ML	дерево максимальної правдоподібності (maximum-likelihood)
NGS	Секвенування наступного покоління (Next Generation Sequencing)
NVP	Невірапін
PEPFAR	Надзвичайний план Президента США з надання допомоги у боротьбі зі СНІДом (President's Emergency Plan for AIDS Relief)
RAL	Ралтегравір
RTV	Ритонавір
TAF	Тенофовіру алафенамід
TDF	Тенофовіру дизопроксил
UNICEF	Надзвичайний фонд допомоги дітям Організації Об'єднаних Націй (United Nations Children's Fund)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

З часу виявлення вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) та синдрому набутого імунодефіциту (СНІД) пройшло понад 35 років, але проблема боротьби з епідемією ВІЛ/СНІДу все ще залишається пріоритетом політики в галузі охорони здоров'я та соціального розвитку багатьох країн. За час епідемії більше 75 млн. людей інфікувались ВІЛ, майже 33 млн. померло від хвороб, обумовлених СНІДом. Тільки в 2019 році в світі зареєстровано 1,7 млн. нових випадків ВІЛ-інфекції та 0,7 млн. померлих від СНІДу. Україна займає одне з чільних місць у рейтингу країн регіону Східної Європи та Центральної Азії за кількістю ВІЛ-інфікованих, хворих на СНІД та смертей від хвороб, обумовлених СНІДом [1].

В умовах активізації епідемічного процесу ВІЛ-інфекції зростають масштаби охоплення ВІЛ-позитивних пацієнтів антиретровірусною терапією (АРТ). Україна за підсумками 2019 року мала певний успіх в терапії хворих на ВІЛ-інфекцію. За даними ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» станом на 01.01.2020 року на підконтрольних Уряду України територіях з 169 787 людей, які жили з ВІЛ (ЛЖВ), знали свій статус, були зареєстровані та перебували на обліку у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), 113 046 осіб (83%) отримували АРТ, у 86% з них досягнуто вірусологічної ефективності терапії [2].

Проте АРТ може виявитися неефективною у зв'язку з ймовірністю формування резистентності (стійкості) ВІЛ до антиретровірусних препаратів (АРВП) та циркуляції серед населення нечутливих до медикаментозних препаратів форм вірусу [3, 4].

Однією з біологічних властивостей, що дозволяють вірусу швидко еволюціонувати та формувати високо гетерогенну популяцію, є його підвищена мутаційна активність, пов'язана з особливостями способу розмноження, коли в циклі реплікації використовується фермент зворотна

транскриптаза, яка не має механізму корекції власних помилок. Вірус імунodefіциту людини копіює свій генетичний матеріал із самою високою частотою мутацій, що взагалі відома серед будь-яких організмів [5-7].

ВІЛ різних субтипів володіють різною здатністю формувати МР ВІЛ. Від субтипової структури ВІЛ залежать особливості епідемічного процесу ВІЛ-інфекції, рівень первинної та набутої резистентності ВІЛ в конкретному регіоні та загалом в країні [8-10].

На ефективність лікування можуть негативно впливати й такі фактори, як недосконала якість роботи ЗОЗ, що здійснюють медичний супровід ЛЖВ, недостатня прихильність пацієнта до терапії [11, 12]. У випадку з ВІЛ-інфекцією неможливо досягти повної ерадикації етіологічного збудника і поняття «АРТ» означає постійний (пожиттєвий) прийом пацієнтом призначених лікарем препаратів у відповідних дозах і за певною схемою лікування. Недостатня прихильність до АРТ (порушення режиму прийому ліків) призводить до відновлення інфекційного потенціалу вірусу, коли з епідеміологічної точки зору пацієнти знову стають джерелом інфекції з можливістю передачі резистентних до АРВП варіантів ВІЛ [13, 14]. Пацієнти з резистентністю ВІЛ мають меншу ймовірність досягти вірусологічної ефективності терапії і більший ризик померти. Тому запобігання, моніторинг, реагування на резистентність ВІЛ є надзвичайно важливими заходами щодо збереження сучасних досягнень та покращення епідемічної ситуації з ВІЛ/СНІДу.

На сьогоднішній день система ЕН за ВІЛ-інфекцією в Україні поки що не враховує тенденцій, пов'язаних з ризиком формування стійкості ВІЛ до АРВП. З огляду на це актуальним питанням є вдосконалення ЕН за ВІЛ-інфекцією шляхом епідеміологічного контролю за структурою популяції ВІЛ, що циркулює в країні, розробки стратегії моніторингу резистентності ВІЛ, що базуватиметься на результатах вивчення біологічних властивостей ВІЛ, впливу природних та соціальних факторів на поширеність первинної та набутої резистентності ВІЛ, встановлення причин, що сприяють формуванню

стійкості ВІЛ до АРВП, пошуку шляхів мінімізації ризику розвитку резистентності ВІЛ. Це має надати можливість призупинити поширення епідемії ВІЛ/СНІДу в країні, попередити нові випадки інфікування ВІЛ, прожити повноцінне життя людям з ВІЛ та зменшити смертність від хвороб, зумовлених СНІД.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана в рамках науково-дослідних робіт лабораторії молекулярної вірусології Державної Установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України»:

- № державної реєстрації 0108U000022 «Створення системи моніторингу розвитку резистентності та поширення серед населення стійких до антиретровірусних препаратів штамів ВІЛ в Україні» (строки виконання 2008-2010 рр.)

- № державної реєстрації 0111U002006 «Молекулярно-генетична характеристика популяції збудника ВІЛ-інфекції на сучасному етапі розвитку епідемічного процесу в Україні» (строки виконання 2011-2013 рр., відповідальний виконавець);

- № державної реєстрації 0114U000388 «Молекулярно-епідеміологічний моніторинг передачі ВІЛ від матері до дитини і шляхи його удосконалення» (строки виконання 2014-2016 рр.);

- № державної реєстрації 0117U000423 «Молекулярно-генетична структура популяції ВІЛ, що циркулює в умовах розширення антиретровірусної терапії в Україні» (строки виконання 2017-2019 рр., відповідальний виконавець).

Мета і завдання дослідження

Мета - удосконалити систему епіднагляду за ВІЛ-інфекцією шляхом розробки стратегії моніторингу резистентності ВІЛ в Україні на підставі вивчення поширеності первинної та набутої резистентності ВІЛ та факторів, що на неї впливають.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Надати молекулярно-епідеміологічну характеристику популяції ВІЛ на сучасному етапі розвитку епідемії ВІЛ/СНІДу в Україні.
2. Визначити рівень первинної резистентності ВІЛ в регіонах України.
3. Встановити частоту виникнення та спектр мутацій, асоційованих зі стійкістю ВІЛ до антиретровірусних препаратів у пацієнтів різних вікових груп, з різною тривалістю терапії.
4. Виявити фактори, що сприяють ризику формування резистентності ВІЛ.
5. Удосконалити систему епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією шляхом розробки стратегії моніторингу резистентності ВІЛ в Україні.

Об'єкт дослідження – епідемічний процес, система епідеміологічного нагляду; ВІЛ-інфекція, резистентність ВІЛ до АРВ-препаратів, індикатори раннього попередження резистентності ВІЛ.

Предмет дослідження – захворюваність на ВІЛ-інфекцію, карти диспансерного обліку пацієнта, медичні карти.

Методи дослідження:

- *бібліосемантичний* – аналіз наукової літератури з питань ВІЛ-інфекції, резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів, особливостей поширення первинної та набутої резистентності ВІЛ в світі;
- *епідеміологічний* – аналіз показників захворюваності на ВІЛ-інфекцію, частоти поширення та спектру мутацій резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів; визначення впливу різних факторів на ризик формування резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів;
- *молекулярно-генетичні* – визначення рівня вірусного навантаження ВІЛ у зразках крові ВІЛ-позитивних пацієнтів методом ПЛР, збудників вірусного генезу у ВІЛ-інфікованих осіб методом ПЛР,

генотипування ВІЛ методом гетеродуплексного аналізу, визначення мутацій резистентності ВІЛ методом секвенування геному ВІЛ;

- *біоінформативні* – філогенетичний та філогеографічний аналіз послідовностей ДНК, отриманих при секвенуванні геному ВІЛ;
- *статистичні* – аналіз достовірності різниці показників.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження полягає в тому, що *вперше*:

- здійснено комплексний молекулярно-генетичний аналіз популяції ВІЛ, що циркулює на сучасному етапі епідемії ВІЛ/СНІДу;

- встановлено, що рівень поширення первинної резистентності ВІЛ до АРВП в регіонах України залишається низьким та не перевищує 5%, що пов'язано з домінуванням ВІЛ-1 субтипу А (89,2%), менш активним у порівнянні із ВІЛ-1 субтипу В з точки зору частоти формування МР ВІЛ;

- показано, що епідеміологічні характеристики ВІЛ-1 субтипу В в Україні останнім часом змінилися. Зокрема, він більше не обмежується середовищем людей, які вживають наркотики ін'єкційним шляхом (ЛВІН) і поширюється по всій країні. Також він не зосереджений у середовищі чоловіків, які мають секс із чоловіками, на відміну від Західної Європи. Хоча в Україні ВІЛ-1 субтипу В поширюється порівняно повільно, проте активізація його серед загального населення підкреслює необхідність та актуальність постійного моніторингу субтипової структури популяції ВІЛ. Встановлені зміни збудника свідчать про еволюцію епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в Україні.

- на основі філогеографічного аналізу нуклеотидних послідовностей гену *pol* ВІЛ-1 субтипу А відстежено напрямки переміщення резистентних варіантів вірусу; показано, що міграція населення внаслідок збройного конфлікту на сході країни призвела до географічного перерозподілу популяції резистентних форм ВІЛ з Донецької і Луганської областей до інших регіонів; найбільш активно поширення ВІЛ відбувається в напрямку міст зі значною часткою ЛВІН, які практикують ризиковану сексуальну поведінку.

Недотримання ЛВІН режиму лікування сприяє ризику появи резистентних форм ВІЛ та циркуляції їх серед населення;

- визначено, що частота набутої резистентності ВІЛ до АРВП у дорослих ВІЛ-позитивних пацієнтів складає 6,0%; достовірно частіше ($p \leq 0,05$) такі МР ВІЛ до АРВП виявляються у ВІЛ-позитивних чоловіків ($59,70 \pm 2,25$)%, ніж у жінок ($40,3 \pm 2,25$)%, що пов'язано з біоповедінковими гендерними особливостями; вік більшості дорослих пацієнтів ($92,19 \pm 1,23$)% з МР ВІЛ коливається в діапазоні від 25 до 49 років;

- частота набутої резистентності ВІЛ до АРВП у ВІЛ-позитивних дітей складає 5,0%; МР ВІЛ до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ) стають причиною вірусологічної неефективності лікування в 1,5% випадках; до інгібіторів протеази (ІІ) – в 0,2% випадках; визначено, що у дітей формування МР ВІЛ до препаратів класів ННІЗТ та ІІ відбувається достовірно ($p < 0,05$) рідше в порівнянні з дорослими пацієнтами, оскільки більшість дітей розпочинають АРТ з препаратів класу ІІ з високим генетичним бар'єром;

- доведено, що тривалість АРТ та кількість замінів у схемах лікування ВІЛ-позитивних пацієнтів суттєвого впливу на частоту формування МР ВІЛ не мають; вагомим фактором щодо ризику формування МР ВІЛ є генетичний бар'єр АРВП: на тлі прийому препаратів класу ННІЗТ, із низьким генетичним бар'єром, частота формування МР ВІЛ складає 5,3%; прийом препаратів класу ІІ, з високим генетичним бар'єром, супроводжується формуванням МР ВІЛ значно рідше - у 1,1% випадків;

Отримані результати мають важливе теоретичне значення як основне джерело інформації щодо тенденцій формування резистентності ВІЛ при розширенні масштабів АРТ в умовах активних міграційних процесів, зокрема викликаних військовими діями.

Практичне значення одержаних результатів. Виявлено, що суттєвою проблемою лікування ВІЛ-позитивних дітей в Україні є недостатня прихильність їх батьків до АРТ.

Доведено значення моніторингу індикаторів раннього попередження (РПП) резистентності ВІЛ як важливого елементу системи моніторингу резистентності ВІЛ щодо виявлення недоліків існуючих програм АРТ як на рівні окремих закладів, так і на національному рівні. Встановлено, що в більшості регіонів існують проблеми з утриманням пацієнтів під диспансерним наглядом та своєчасним обстеженням їх на рівень ВН ВІЛ, що певним чином підвищує ризик формування стійкості ВІЛ до АРВП. Удосконалено систему епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією шляхом розробки Національної стратегії моніторингу резистентності ВІЛ в Україні, основні положення якої науково обґрунтовують необхідність забезпечення безперервності поставок АРВП та своєчасного призначення пацієнтам ефективних схем лікування; доцільність циклічного спостереження за поширенням первинної резистентності ВІЛ, моніторингу резистентних форм вірусу у ВІЛ-позитивних дітей, віком до 18 місяців; моніторингу набутої резистентності ВІЛ у пацієнтів, які проходять лікування. Доведено необхідність впровадження в Україні новітніх технологій для виявлення мультирезистентних до АРВП варіантів ВІЛ. Показано, що потребує удосконалення система підготовки медичних працівників з питань, що стосуються вибору дієвих режимів лікування, інтерпретації даних генотипування ВІЛ, основ формування прихильності пацієнтів до терапії. Реалізація Національної стратегії дасть змогу знизити економічний тягар, пов'язаний з використанням неефективних схем лікування ВІЛ-позитивних пацієнтів; не допустити перевищення 5% бар'єру поширення первинної резистентності ВІЛ до всіх класів антиретровірусних препаратів; зменшити частоту формування набутої резистентності ВІЛ серед населення до 3-4%; впровадити дієву систему епідеміологічного нагляду за первинною та набутою резистентністю ВІЛ. Проект Національної стратегії моніторингу резистентності ВІЛ до АРВП подано на затвердження Кабінетом Міністрів України.

Удосконалено ефективність лікування ВІЛ-позитивних пацієнтів (дорослих та дітей) шляхом вибору АРВП з високим генетичним бар'єром задля попередження ризику формування резистентності ВІЛ, що натеper використовується регіональними центрами профілактики і боротьби зі СНІДом у повсякденній практиці.

Застосований автором філогеографічний аналіз може бути використаний й для прогнозування тенденцій поширення будь-яких збудників вірусного генезу (зокрема, COVID-19), що є важливим заходом для боротьби з пандеміями в світі.

Запропоновано новий спосіб виявлення методом ПЛР контамінації медичного обладнання та інструментарію патогенними вірусами (в тому числі ВІЛ) із парентеральним шляхом передачі, що обґрунтовує спосіб забору матеріалу для виключення присутності в ньому інгібіторів ревертази (пат. 67620А Україна: МПК 7 C12Q1/04 / № 20031110427; заявл. 19.11.2003; опубл. 15.06.2004, Бюл. № 6, 2004 р.).

Запропоновано новий спосіб визначення персистуючого вірусу грипу у ВІЛ-позитивних осіб в міжепідемічний по грипу період, що полягає у доцільності тестування методом ПЛР трьох видів біологічних зразків (пат. 43503 Україна: МПК (2009), A61K 39/00, A61K 35/76 (2009.01), A61K 39/145, G01N 33/577, C12Q 1/00, C12N 1/00 / № u200900614; заявл. 28.01.2009; опубл. 25.08.2009, Бюл. № 16, 2009 р.).

Запропоновано новий спосіб приготування зразків сухих крапель крові (СКК) для проведення молекулярно-генетичних досліджень, що полягає в удосконаленні етапів підготовки зразків СКК для подальшого тестування методом ПЛР (пат. 66454 Україна. № u201105359; заявл. 27.04.2011; опубл. 10.01.2012, Бюл. № 1, 2012.). Спосіб приготування СКК впроваджено в практику регіональних центрів профілактики та боротьби регіональних центрів профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗ України для проведення молекулярно-генетичних досліджень з визначення провірусної ДНК ВІЛ-1 у

дітей, народжених ВІЛ-позитивними матерями та для визначення рівня вірусного навантаження ВІЛ у ВІЛ-позитивних осіб (дорослих та дітей).

Результати дослідження впроваджені в роботу комунальних некомерційних підприємств "Одеський обласний центр соціально значущих хвороб" Одеської обласної ради, "Вінницький обласний клінічний центр профілактики та боротьби зі СНІДом Вінницької обласної ради", Комунального підприємства "Дніпропетровський обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом" Дніпропетровської обласної ради, Хмельницького обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом, Організація колективного управління Чернівецький обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом.

Результати використовуються у навчальному процесі кафедри вірусології НЦЦ «Інститут біології та медицини» та кафедри вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Практичні рекомендації щодо доцільності заміни схеми АРТ в тому чи іншому випадках, особливо при виявленні у пацієнтів мультирезистентних штамів ВІЛ, використовуються лікарями-інфекціоністами регіональних центрів профілактики та боротьби зі СНІДом у повсякденній практиці.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням і виконана в лабораторії молекулярної вірусології ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України». Дисертантом проведено інформаційний та патентний пошук, визначені й сформульовані мета та завдання дослідження, підібрані та проаналізовані сучасні наукові джерела вітчизняної і світової літератури на зазначену тему. Автор особисто систематизувала одержані дані, статистично обробила та проаналізувала узагальнені результати дослідження, написала всі розділи, висновки, підготувала матеріали публікацій та оформила дисертаційну роботу.

Здобувач власноруч проводила молекулярно-генетичні дослідження з визначення рівня вірусного навантаження ВІЛ, виявлення генетичного

матеріалу збудників вірусного генезу методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), проводила генотипування ВІЛ методом гетеродуплексного аналізу, визначала резистентність ВІЛ до АРВП методом секвенування геному ВІЛ, брала участь у філогеографічному та філогенетичному аналізі отриманих послідовностей геному ВІЛ.

Дисертантом особисто розроблено навчальний тренінг з питань резистентності ВІЛ для лікарів-інфекціоністів регіональних центрів профілактики і боротьби зі СНІДом, що висвітлює інформацію з причин формування резистентності ВІЛ, аспектів інтерпретації даних генотипування ВІЛ при обстеженні ВІЛ-позитивних пацієнтів з вірусологічно неефективністю АРТ, практичних рекомендацій щодо доцільності заміни схеми АРТ у тому чи іншому випадках, особливо при виявленні у пацієнтів мультирезистентних варіантів ВІЛ. Протягом 2014–2017 рр. проведено 15 тренінгів, навчено 350 лікарів-інфекціоністів.

Апробація результатів дослідження

Основні матеріали й положення дисертації представлені в доповідях та обговорені на: науковому форумі «Основи і сучасні можливості ПЛР-діагностики» (30-31 березня 2010 р., м. Київ); науковому форумі «Основи лабораторної діагностики резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів» (19-20 травня 2010 р., м. Київ); науково-практичній конференції «Діагностичні та організаційні питання щодо створення системи забезпечення якості клінічних лабораторних досліджень» (28-29 вересня 2010 р., м. Київ); науковій нараді міжнародних експертів ВООЗ з питань використання нових методів лабораторної діагностики, що направлені на удосконалення епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією, (15-16 листопада 2010 р., м. Санкт-Петербург, Росія); Національній науково-практичній конференції з міжнародною участю з питань ВІЛ-інфекції/СНІДу «За кожне життя разом» (17-19 листопада 2010 р., м. Київ); науково-практичній конференції «Актуальні питання лабораторної діагностики» (19-21 квітня 2011 р., м. Київ); спільному україно-російському науковому семінарі «Медикаментозна стійкість ВІЛ та створення єдиної

україно-російської бази даних результатів генотипування» (18-19 травня 2011 р., м. Київ); засіданнях робочої групи МОЗ з питань лабораторного моніторингу резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів (2010–2019 рр., м. Київ); науково-практичній конференції «Теоретичні засади оптимізації системи епідеміологічного нагляду за інфекційними хворобами в Україні та світі на сучасному етапі» (читання, присвячені пам'яті академіка Л.В. Громашевського) (13-14 жовтня 2011 р., м. Київ); міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (25-27 вересня 2012 р., м. Київ); науково-практичній конференції «Сучасний стан і проблеми епідеміології та інфекційної патології в Україні» (читання, присвячені 125 річчю з дня народження академіка Л.В. Громашевського) 10-11 жовтня 2012 р.; II міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (16-19 квітня 2013 р., м. Київ); науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби: не вирішені проблеми (діагностика, етіопатогенетичні особливості, лікування, профілактика)» (читання, присвячені 126-річчю з дня народження академіка Л.В. Громашевського) (16 жовтня 2013 р., м. Київ); II національній науково-практичній конференції з питань ВІЛ-інфекції/СНІДу «За кожне життя разом» (24-26 жовтня 2013 р., м. Київ); науково-практичних конференціях «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні» (читання, присвячені академіку Л.В. Громашевському) (15-16 жовтня 2015 р., м. Київ); «Читання» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та 120-річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» (12-13 жовтня 2016 р., м. Київ); щорічні «Читання» пам'яті академіка Л.В. Громашевського, приуроченій до 130-річчя від дня його народження (12-13 жовтня 2017 р., м. Київ), Міжнародна науково-практична конференція «Молекулярна діагностика 2018» (27-28 вересня 2018 р., м. Мінськ (Білорусь)).

Публікації

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 40 наукових праць, зокрема 20 статей, 12 із яких – у наукових фахових виданнях, що входять до переліку, затвердженого МОН України (6 без співавторів), 7 статей у закордонних наукових журналах, віднесених до першого і другого квартилів (Q1 і Q2) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank та реферуються базами даних Scopus та Web of Science (кількість цитувань за Scopus – 108, h-індекс за Scopus – 4); 1 стаття – у журналі, що входить до інших наукометричних баз; 1 монографія; 15 тез доповідей у матеріалах наукових конференцій; 1 патент України на винахід, 2 патенти України на корисну модель.

Структура та обсяг роботи

Дисертацію викладено на 404 сторінках, 319 із яких становить основний текст; складається зі вступу, 8 розділів, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 40 рисунками, 63 таблицями. Список використаних джерел містить 527 найменувань, 71 із яких – кирилицею, 456 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідемічний процес ВІЛ-інфекції в Україні

Вчення про епідемічний процес є підґрунтям класичної епідеміології інфекційних хвороб. Епідемічний процес — це безперервна взаємодія мікроорганізму (збудника-паразита) і макроорганізму (людей) на популяційному рівні, яка проявляється при певних соціальних і природних умовах поодинокими або множинними захворюваннями, а також безсимптомними формами інфекції, супроводжується поширенням специфічних інфекційних захворювань серед людей і забезпечує збереження збудника у природі як біологічного виду. Також епідемічний процес можна уявити як ланцюг пов'язаних між собою: джерела інфекції, механізму передачі та сприйнятливою організму. Епідемічний процес вивчають переважно методом спостереження [15-20].

Проявами епідемічного процесу за інтенсивністю можуть бути: спорадична захворюваність (поодинокі випадки, низький рівень, при котрому відсутні зв'язки між випадками); спалах (короткочасний підйом захворюваності на обмеженій території, в окремих групах населення, коли випадки пов'язані однаковими факторами, механізмами і шляхами передачі); епідемія (захворюваність, яка перевищує спорадичний рівень або виникнення захворювань на території, де їх не було раніше); пандемія (поширення захворювань на багато країн, континентів) [21-23].

У випадку ВІЛ-інфекції мова йде про епідемію. Протягом всього періоду епідеміологічного спостереження за ВІЛ-інфекцією до епідемічного процесу поступово залучалися нові території, різні верстви населення, вікові групи. Ретроспективний епідеміологічний аналіз захворюваності на ВІЛ-інфекцію за весь період епідеміологічного спостереження дає змогу виділити умовно п'ять основних етапів еволюції епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в Україні, які відрізнялися

кількісними та якісними параметрами і, перш за все, інтенсивністю та домінуючими шляхами передачі збудника [24-27].

Перший етап розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції (1987-1994 рр.) почався з моменту реєстрації першого випадку ВІЛ-інфекції в країні у 1987 році (визначення випадку ВІЛ-інфекції для цілей епідеміологічного нагляду (ВООЗ) – це людина з ВІЛ-інфекцією, незалежно від клінічних проявів захворювання, у якої при лабораторному обстеженні виявлено ознаки ВІЛ, згідно з лабораторними критеріями, прийнятими країною. Клінічні, епідеміологічні критерії визначення випадку ВІЛ-інфекції вимагають обов'язкового лабораторного підтвердження ВІЛ). Перший етап характеризувався повільним накопиченням кількості хворих на ВІЛ-інфекцію – 30-40 осіб щорічно. На тлі проведених 32,5 млн. тестувань на наявність антитіл до ВІЛ в Україні було виявлено тільки 398 ВІЛ-позитивних осіб, з них – 183 громадянина України та 215 іноземців, переважно з африканських країн. У віковій структурі переважали ВІЛ-позитивні особи 20-39 років (72,5%). Співвідношення жінок та чоловіків було, практично, однаковим. Показник захворюваності на ВІЛ-інфекцію залишався на низькому рівні – у межах 0,01-0,08 на 100 тис. населення. Основним шляхом інфікування ВІЛ громадян України був статевий (78,1%), переважно гетеросексуальний [28-31].

Другий етап розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції (1995-1998 рр.) пов'язаний зі спалахом епідемії ВІЛ-інфекції серед ЛВІН, що призвело до активізації штучного парентерального шляху передачі збудника та стрімкого зростання захворюваності на ВІЛ-інфекцію – з 0,2 у 1995 р. до 9,0 у 1998 р. (на 100 тис. населення). За цей період відмічена тенденція до зниження питомої ваги статевого шляху передачі ВІЛ – з 22,2 до 16,2%. Частка ВІЛ-позитивних ЛВІН у загальній кількості нових випадків ВІЛ-інфекції складала 68,5% у 1995 р., 83,6% у 1997 р. і 76,0% у 1998 р. Співвідношення ВІЛ-позитивних чоловіків та жінок серед ЛВІН дорівнювало 4:1 [29-32].

Третій етап розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції (1999-2007 рр.) характеризувався подальшим збільшенням кількості нових випадків

інфікування ВІЛ, кількості хворих та померлих від СНІДу. У 2008 році показник захворюваності на ВІЛ-інфекцію досяг 38,0, захворюваності на СНІД – 9,8, смертності від СНІДу – 5,4 на 100 тис. населення. У цей період найбільш актуальним та небезпечним залишався парентеральний шлях передачі ВІЛ при вживанні наркотичних речовин в ін'єкційний спосіб. На його долю припадало від 64,7% (1999 р.) до 40,1% (2008 р.) нових випадків інфікування ВІЛ. Крім того, протягом третього етапу епідемічного процесу спостерігалось зростання частки статевого шляху передачі ВІЛ – з 22,7 до 38,4% та дітей, народжених ВІЛ-позитивними жінками – з 9,0 до 19,4%. Підтвердженням активізації статевого шляху було зростання протягом 1999-2007 рр. показників ураженості ВІЛ серед осіб, які мали незахищені сексуальні контакти з ВІЛ-позитивними особами (з 8,3 до 18,7%) та серед осіб з інфекціями, що передаються статевим шляхом (ПСС) – (з 0,6 до 1,5%). Відповідно до кількісних критеріїв ВООЗ та ЮНЕЙДС, епідемія ВІЛ-інфекції в Україні у третьому етапі епідемічного процесу знаходилася в концентрованій стадії, оскільки поширеність ВІЛ стійко перевищувала 5% як мінімум в одній з уразливих груп населення. За результатами дозорних епідеміологічних досліджень 1999 і 2007 років поширеність ВІЛ серед ЛВІН зросла з 11,6 до 41,4%, серед людей, які надають сексуальні послуги за винагороду – з 9,8 до 28,0%. Показник поширеності ВІЛ серед чоловіків, які мають секс із чоловіками (ЧСЧ) у 2007 році дорівнював 16,0% [33-37].

Четвертий етап розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції (2008-2013 рр.). У 2008 році відбулася зміна домінуючих шляхів передачі ВІЛ – питома вага статевого шляху передачі стала більшою ніж штучного парентерального, при введенні наркотичних речовин, та склала у 2013 році в структурі шляхів передачі ВІЛ 65,7% (з урахуванням частоти передачі ВІЛ від матері до дитини). У цей період спостерігалось поступове зростання показника захворюваності на ВІЛ-інфекцію – з 40,9 до 47,6 на 100 тис. населення, але його темп приросту постійно знижувався з +7,6% до -1,6% у 2021 р. У 2013 р. темп приросту показника зріс до 4,6%. Протягом 2008-2013 рр. частка

чоловіків перевищувала частку жінок, як серед нових випадків ВІЛ-інфекції (55-58%), так і серед нових випадків СНІДу (64-71%). Зростання кількості офіційно зареєстрованих осіб з вперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції в основному відбувалося за рахунок чоловіків, які частіше за жінок залучалися до епідемічного процесу протягом другого та третього періоду розвитку [38-43].

П'ятий етап розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції (2014 – по теперішній час). У 2014 році з початком анексії АР Крим, м. Севастополь та окупації частини Донецької та Луганської областей, значний обсяг статистичної інформації, яка надходила з цих територій, став недоступним. Відбулися суттєві зрушення у складі та кількості населення підконтрольних та непідконтрольних Уряду територій Донецької та Луганської областей. За даними Міністерства соціальної політики України, станом на 15.07.202 р. в Україні зареєстровано 1,5 млн. внутрішньо переміщених осіб, половина з яких проживають на підконтрольних Уряду територіях Донецької та Луганської областей. Наразі об'єктивної офіційної інформації про демографічну ситуацію на тимчасово окупованих територіях не існує. Це негативно впливає на розрахунки основних показників епідемії як в цілому по країні, так і окремо по кожній з областей. Після 2013 року активізувалися міграційні процеси серед зовнішніх трудових мігрантів. На думку фахівців найбільш вірогідною оцінкою чисельності одночасно працюючих за кордоном українців є 3 млн. осіб. В даний час складно встановити вплив трудових мігрантів на завезення ВІЛ з інших країн, проте однозначно такий вплив існує [44-48].

З урахуванням отриманих від органів статистики Донецької та Луганської областей оціночних даних щодо кількості населення, яке проживає на підконтрольних Уряду України територіях, фактично на кінець 2019 року, показник захворюваності на ВІЛ-інфекцію в Україні перевищив рівень 2013 року та становив 42,6 на 100 тис. населення (без урахування дітей з остаточно не встановленим ВІЛ-статусом). Протягом останніх 5 років захворюваність та смертність від СНІДу утримуються на найвищих за всю епідемію рівнях: 19,5

– 24,2 та 8,0 – 8,9 на 100 тис. населення відповідно. Цей період характеризується зростанням частки ЛЖВ віком 50 років і старше серед осіб з вперше встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції (з 11,2% у 2014 р. до 16,3 % у 2019 р.), частка статевого шляху інфікування продовжує повільно зростати (з 69,3% у 2014 р. до 75,4% у 2018 р.) [2, 49].

Україна досі залишається в категорії країн з концентрованою стадією епідемії ВІЛ-інфекції, а ЛВІН є найбільш уразливою групою. З 2013 року рівень поширеності ВІЛ серед ЛВІН практично не змінювався і складав від 20 до 23%. До інших ключових груп населення, які мають підвищений ризик інфікування ВІЛ належать люди, які надають сексуальні послуги за винагороду (5,2%) і ЧСЧ (7,5%).

Доведено, що розширення доступу до АРТ зменшує кількість смертей серед ВІЛ-інфікованих осіб та нових випадків інфікування ВІЛ, що призводить до зростання показника поширеності ВІЛ серед загальної популяції. Станом на 01.01.2020 року загалом 136 105 хворих отримували АРТ в Україні. Рівень охоплення АРТ ВІЛ-інфікованих осіб становив 80% від кількості осіб, які перебували під медичним наглядом [2, 49].

З 2005 року, коли в Україні почалася повномасштабна реалізація програми з розширення доступу до АРТ для всіх пацієнтів, хто її потребує, було досягнуто значний прогрес в лікуванні ВІЛ-позитивних осіб. Це дозволило знизити темпи поширення ВІЛ. Але аналіз епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції в Україні свідчить про те, що наявних на сьогодні зусиль з протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу все ще недостатньо для припинення епідемії та досягнення показників Стратегії ЮНЕЙДС (Fast Track) до 2030 року [35-47].

Багаторічні епідеміологічні спостереження свідчать про виражену територіальну нерівномірність поширення ВІЛ в Україні. У 1997 р. випадки ВІЛ-інфекції були зареєстровані в усіх адміністративних територіях. Тенденції зміни значення показника інцидентності ВІЛ-інфекції (кількість нових випадків інфікування) умовно відображають різну інтенсивність епідемічного процесу по регіонах України на кінець кожного з етапів епідпроцесу. Найвищі

показники інцидентності ВІЛ-інфекції зареєстровані в Південно-Східному регіоні України (Дніпропетровська, Донецька, Миколаївська, Одеська області) та м. Київ. На даних територіях епідемія ВІЛ-інфекції починалася однаково – зі стрімкого поширення збудника серед ЛВІН, з подальшим залученням у епідемію статевих партнерів ЛВІН, активізацією статевого шляху передачі ВІЛ та ознаками генералізації епідемії. На сучасному етапі епідемії після незначної корекції в регіонах з високими рівнями інцидентності (за виключенням Миколаївської області) спостерігається зростання інтенсивності епідпроцесу з найбільшими темпами приросту даного показника: Дніпропетровська (+19,3%), Донецька (+8,0%), Одеська (+3,6%), Херсонська (+36,6%) області. Найнижчі рівні інцидентності ВІЛ-інфекції зареєстровані в Західному регіоні країни – Волинська, Закарпатська, Івано-Франківська, Рівненська, Тернопільська, Чернівецька області [2, 49-57].

1.2 Біологічні властивості ВІЛ

Високий рівень генетичного різноманіття вірусу імунодефіциту людини першого типу (ВІЛ-1) є одним з основних перешкод у боротьбі з епідемією ВІЛ/СНІД. Ця властивість ВІЛ-1, яка притаманна для всіх ретровірусів, є результатом еволюції вірусного геному, що характеризується високою частотою формування мутацій та рекомбінацій, високою частотою розмноження [59-60]. Завдяки накопиченню значної кількості спонтанних мутацій в геномі ВІЛ-1, в організмі зараженої людини присутніми є штами, потенційно стійкі до дії імунної системи та медикаментозних препаратів [61, 62]. При передачі ВІЛ від однієї людини до іншої індивідуальні особливості захисних реакцій організму обумовлюють відбір нових вірусних варіантів, що призводить до збільшення генетичного різноманіття ВІЛ-1 в популяції людини [63].

Основним методом вивчення генетичного різноманіття ВІЛ-1 є визначення нуклеотидної послідовності вірусного геному або його окремих

ділянок. На основі філогенетичного аналізу нуклеотидних послідовностей геному ВІЛ-1 з різних географічних регіонів світу, було встановлено, що вони складають чотири групи: М, N, O, P, які відповідають чотирьом незалежним випадкам переносу вірусу імунодефіциту мавп від шимпанзе до людини [64-67]. ВІЛ-1 мав походження з Кіншасу (нині – це Демократична Республіка Конго) з 1920-х років, після чого став поширюватися на інші території світу: Африка на Південь від Сахари, Західна Африка, Європа та інш. Таке глобальне поширення ознаменувалося географічно визначеним розподілом декількох генетично різних вірусів. Віруси групи М, до складу якої входить більшість виявлених штамів ВІЛ-1, в свою чергу, були розділені на підгрупи, які мають назву «субтипи» [66, 67]. Субтипи групи М ВІЛ-1 відповідають рівновіддаленим одне від одного кластерам філогенетичного дерева. Генетична дистанція між нуклеотидними послідовностями найбільш варіабельного вірусного гену *env* в межах субтипу може бути від 15 до 20%, тоді як генетичні відстані між підтипами зазвичай складають від 25 до 35% [68]. ВІЛ-2 залишається значною мірою обмеженим західною частиною Африки, хоча вказаний субтип було зафіксовано в інших країнах Європи (Португалії, Франції), Індії, Сполучених Штатах Америки [69]. Також було зафіксовано, що ВІЛ-2 є менш інфекційним, ніж ВІЛ-1 [70-72].

Перші спроби провести класифікацію субтипів ВІЛ-1 були зроблені вже давно, як тільки було виявлено високе генетичне різноманіття штамів ВІЛ. Найбільш значні генетичні розбіжності були виявлені при порівнянні штамів ВІЛ-1, виділених від пацієнтів з США і Європи, зі штамми африканського походження [73-77]. Для класифікації нуклеотидних послідовностей застосовуються методи філогенетичного аналізу, які дозволяють використовувати порівняння нуклеотидних послідовностей вірусного геному для побудування філогенетичного дерева, що відображує родинність між нуклеотидними послідовностями, що аналізуються. Основна задача філогенетичного аналізу полягає у виявленні груп близько родинних послідовностей, що формують «гілки» філогенетичного дерева (або кластери)

та у визначенні хронології їх походження від загального попередника. Філогенетичний аналіз на основі генів *env* і *gag* дозволив виявити наявність двох кластерів: до складу першого увійшли штами ВІЛ-1 із США та Європи, до другого – штами з африканських країн [78-81]. На основі філогенетичного аналізу гену *env* штами ВІЛ-1 спочатку були розділені на п'ять кластерів, приблизно рівновіддалених один від одного. Ці кластери були названі субтипами ВІЛ-1 і їм були присвоєні назви латинськими літерами від А до К [78-80]. Субтип В відповідав кластеру, який вміщував штами ВІЛ-1 з США і Європи. Середнє значення генетичної дистанції між нуклеотидними послідовностями гену *env* різних субтипів складало 27%, а між нуклеотидними послідовностями одного субтипу – 11% [82, 83]. Під час аналізу нуклеотидних послідовностей гену *gag* цих же штамів ВІЛ-1 було виявлено чотири кластери-*gag*-субтипи від А до D [81]. Штами чотирьох *env*-субтипів (А, В, С, D) відносилися до відповідних *gag*-субтипів, штами *env*-субтипу Е не створювали окремий *gag*-субтип, а входили до складу *gag*-субтипу А. Середнє значення генетичної дистанції між нуклеотидними послідовностями гену *gag* різних субтипів склало 14% [77, 81]. Таким чином, субтипи ВІЛ-1 (за винятком субтипу Е) – це групи вірусних штамів, які мають загальне походження, рівновіддаленість одне від одного, не залежать від ділянки вірусного геному, за яким здійснюється філогенетичний аналіз [82]. В наступні роки за генами *env* і *gag* були охарактеризовані ще п'ять субтипів ВІЛ-1: F [83, 84], G [85, 86, 87], H [86, 88], J [89], K [90], а також розроблені критерії для введення нових субтипів [64]. Крім того, були виявлені ізоляти ВІЛ-1, які дуже відрізнялися від усіх раніше описаних вірусних штамів ВІЛ: розбіжності у гені *env* складала близько 50% [91-93]. Вказані віруси при філогенетичному аналізі створювали окремий кластер і були віднесені до субтипу О (від англ. “outlier”). Оскільки генетичні розбіжності між штамами субтипу О також були значними (як і між штамами субтипів А-К [94]), субтип О було віднесено до групи О, субтипи А-К було об'єднано у групу М (від англ. “major”), ще

пізніше було сформовано групу N (від англ. “non-M, non-O”) та останню за часом групу P [64].

Паралельно з виявленням нових субтипів відбувалося виявлення штамів ВІЛ-1, у яких різні частини геному відносилися до різних субтипів. Такі віруси представляли собою міжсубтипові рекомбінанти і, як правило, визначалися в тих географічних регіонах, де водночас циркулювало декілька субтипів ВІЛ-1 [68, 95, 96, 97-111].

Значну частину наведених даних, опублікованих до 1997 року і покладених в основу філогенетичної класифікації штамів ВІЛ-1, було отримано на основі генів *env* і *gag*, які складають лише 40% вірусного геному. До 1995 року, коли вперше з'явилася можливість здійснити ампліфікацію повнорозмірного геному ВІЛ-1 модифікованим методом полімеразної ланцюгової реакції (“long-PCR”) [112], повнорозмірні геноми ВІЛ-1 клонували набагато більш трудомістким способом - шляхом створення геномних бібліотек на основі хромосоми бактеріофага. Завдяки цьому повні нуклеотидні послідовності геномів були визначені лише для 19 штамів ВІЛ-1, які відносилися до субтипів В (більшість), А, D і до групи О [113]. Для достовірного визначення субтипу або виявлення рекомбінантної структури необхідно знати повну нуклеотидну послідовність геному вірусного штаму, що аналізується, а також штамів, що представляють всі субтипи ВІЛ. Тому було вирішено передивитися номенклатуру субтипів ВІЛ-1 й необхідною умовою для введення нового субтипу вважати існування повної нуклеотидної послідовності геному [114, 115]. Так в 1999 році були відомі повні нуклеотидні послідовності геномів для всіх субтипів ВІЛ-1 від А до J [116-120], а також для представників групи О [92, 93] і нової, відкритої в 1998 році групи N (від англ. “non-M, non-O”) [120]. У вересні 1999 року на спеціальній раді було переглянуто номенклатуру груп і субтипів ВІЛ-1, і, як наслідок, були усунуті існуючі невизначеності в позначеннях субтипів, класифіковані міжсубтипові рекомбінанти і встановлені критерії для введення нових субтипів, які можуть бути описані в подальшому [67].

1.3 Сучасна класифікація популяції ВІЛ

ВІЛ розподіляється на типи, групи, субтипи, підсубтипи, циркулюючі рекомбінантні форми (CRF – circulating recombinant form) і унікальні рекомбінанти (URF - unique recombinant form). ВІЛ першого типу (ВІЛ-1) і другого типу (ВІЛ-2) відносяться до різних «гілок» (англ. lineage) лентівірусів приматів і є результатами міжвидового переносу різних вірусів імунодефіциту мавп (SIV – simian immunodeficiency virus) [121, 122]. ВІЛ-2 виник від «гілки» SIVsm, природнім резервуаром якої є димчасті мангобеї (*Cercocebus atys* (лат.) або sooty mangabeys (англ.)), що мешкають у Західній Африці [123]. ВІЛ-1 походить від «гілки» SIVcpz, яку можна винайти винятково серед підвиду шимпанзе *Pan troglodytes troglodytes*, що мешкає в Центральній Африці [60]. Вірус імунодефіциту Симея (SIV) від центральних шимпанзе (*Pan troglodytes troglodytes*) та західногірських горил (*Gorilla gorilla gorilla*) з Камеруну перетнув видовий бар'єр щонайменше чотири рази, чим пояснюється існування у людини чотирьох відкритих груп ВІЛ-1: М, N, О і Р (рис.1.1).

HIV Types and Strains

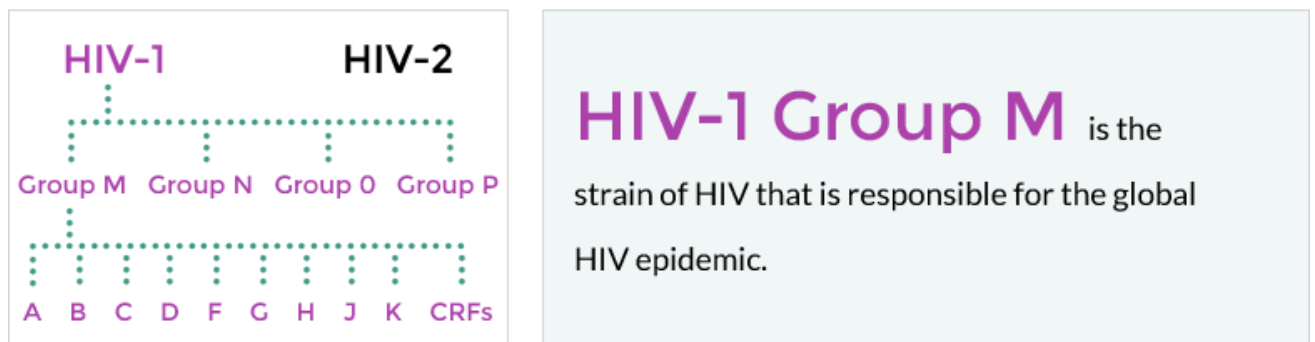


Рис.1.1 Сучасна субтипова структура ВІЛ

Остання ідентифікована група (ВІЛ-1/Р), має походження від горил [124-129] і на сьогоднішній день представлена лише двома штамми. Прототипний штам, RBF168, було виділено від жінки, камерунського походження, яка проживає у Франції [130-132], тоді як другий штам, U14788, був ідентифікований в ретроспективному серологічному скринінгу на зібраних зразках у Камеруні [125-127].

Незначна чисельність групи Р ВІЛ-1 може бути пов'язана з відносно недавньою її появою у популяції людини [131]. Ще одна гіпотеза: ВІЛ-1 групи Р має відмінні вірусологічні властивості від інших груп, особливо від ВІЛ-1 групи М, що призводить до обмеженого поширення [123-134].

Переважає більшість випадків ВІЛ-інфекції в світі (36 мільйонів на кінець 2018 року викликано вірусами, які відносяться до групи М. Інші три групи - N, O і Р - досить рідкісні. Всього декілька десятків тисяч випадків (до 5% від загальної кількості випадків ВІЛ-інфекції) у кількох західних та центральноафриканських країнах. Випадків зараження вірусами групи N та Р взагалі дуже мало (декілька десятків) і всі вони зареєстровані тільки в Камеруні [125-133].

Зоотичне походження лентивірусів слід враховувати при оцінці поширеності вірусних інфекцій у деяких видів приматів. Посилення контакту між людьми та дикими приматами через полювання та особливості приготування м'яса, а також соціально-економічні та демографічні фактори, можуть зумовлювати глобальну експансію вірусних інфекцій. Географічне походження усіх груп ВІЛ-1 та ВІЛ-2, а також роль певних факторів, які були пов'язані з адаптацією та епідемічним поширенням вірусів у людській популяції, зараз чітко визначені.

В групі М на сьогоднішній день виділяють 9 субтипів: А-D, F-H, J, K, які формують приблизно рівновіддалені кластери при філогенетичному аналізі [138, 139].

Геном деяких штамів ВІЛ-1 також є результатом рекомбінації геномів різних субтипів. Вказані «міжсубтипові рекомбінанти» виникають при реплікації геному ВІЛ-1 в організмі людини, зараженого вірусами різних субтипів водночас. Рекомбінантів, що отримали широке розповсюдження і мають назву «циркулюючі рекомбінантні форми (CRF) ВІЛ-1, на сьогоднішній день існує 101 [140-142].

Для описаних раніше субтипів Е і І аналіз повнорозмірних геномів показав їхнє рекомбінантне походження [114-116, 119], тому вони були

перейменовані у «циркулюючі рекомбінантні форми» (CRF): CRF01-AE та CRF04-срх, відповідно [142].

Під CRF мають на увазі такі рекомбінанти, які є відповідальними за виникнення декількох (більше двох) випадків ВІЛ-інфекції, що не мають прямого епідеміологічного зв'язку. При цьому різні штами ВІЛ-1, що належать до однієї CRF, повинні мати однакову рекомбінантну структуру і складати загальний кластер при філогенетичному аналізі повнорозмірних геномних нуклеотидних послідовностей. CRF позначаються номерами, що висвітлюють хронологічний порядок їх відкриття та буквами, які відповідають батьківським субтипам ВІЛ-1. Наприклад, першим серед рекомбінантів було виявлено CRF01_AE, геном якого складався з двох субтипів А і Е (рис.1.2).

CRF01_AE Reference strain: CM240 Subtypes: A, E

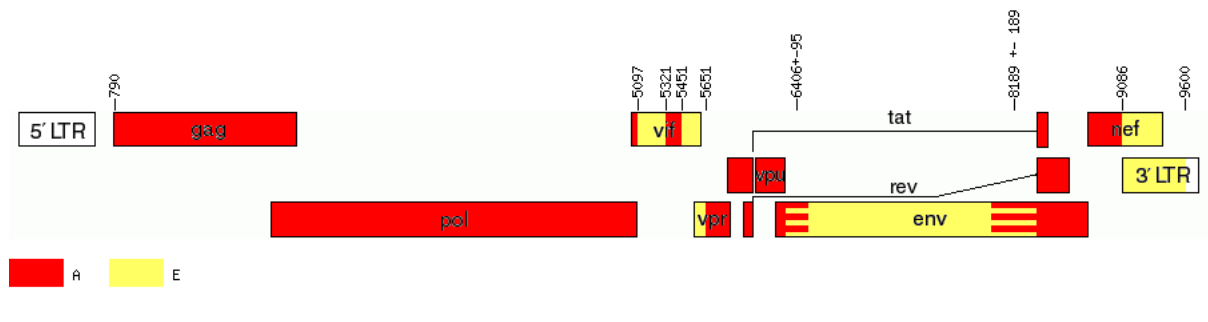
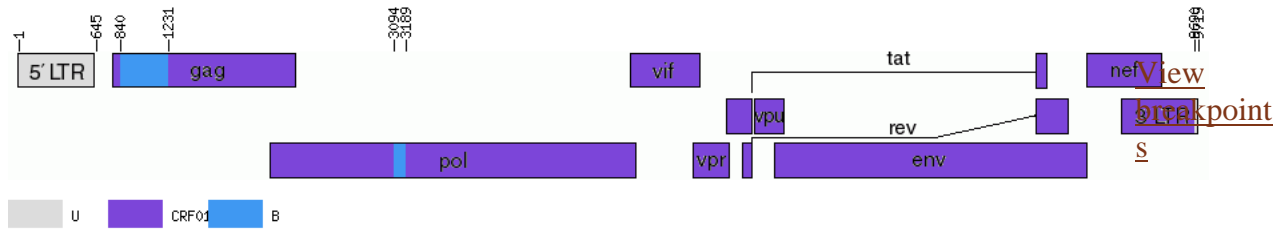


Рис. 1.2 Геном ВІЛ-1, що належить до CRF01_AE ВІЛ-1.

Рекомбінантні субтипи здатні об'єднуватися з «чистими» субтипами, створюючи нову рекомбінантну форму. Одним з останніх було виявлено рекомбінант CRF101_01B, який утворився шляхом поєднання CRF01_AE та субтипу В (рис.1.3).

Якщо в геномі присутні фрагменти більше двох субтипів, то в позначенні замість букв субтипів використовують скорочення “срх” (від англ. “complex”)[143].

CRF101_01B Reference sequence: 07CNYN370 Subtypes: CRF01, C



CRF100 was described by [Zhang et al. 2019](#), who provided 2 near-full length sequences (accession numbers MK158945-MK158946) which share the same recombination sites with KF835546.

Рис. 1.3 Геном ВІЛ-1, що належить до CRF101_01В.

Крім CRF існує достатня кількість прикладів унікальних міжсубтипових рекомбінантів [144, 145]. Як правило, вони виявляються в тих географічних регіонах, де циркулює декілька субтипів ВІЛ-1 водночас. Виявлено також декілька випадків рекомбінації між групами М і О ВІЛ-1 [145, 146]. Більше того, було показано, що представники групи N ВІЛ-1 могли утворитися в результаті рекомбінації штаму SIVcpz якогось представника групи М ВІЛ-1 [147]. Незважаючи на те, що випадки подвійної інфекції ВІЛ-1 і ВІЛ-2 зустрічаються досить часто, в ендемічних для ВІЛ-2 регіонах західної Африки випадків рекомбінації між геномами ВІЛ-1 і ВІЛ-2 поки що не знайдено [65, 102].

Досить часто геноми CRF містять області, для яких батьківський субтип неможливо визначити, тобто при філогенетичному аналізі за даним фрагментом геному CRF не кластрується з жодним відомим субтипом. Згідно існуючої номенклатури субтипів ВІЛ-1 такі області прийнято позначати буквою U (від англ. “unclassified”), як і штами, що відрізняються від представників відомих субтипів і не є їхніми рекомбінантами, но які поки що не відповідають критеріям для введення нового субтипу, які потребують виявлення, як мінімум, трьох вірусних ізолятів. Наприклад, до некласифікованих відносяться два штами, яких виявлено в Демократичній республіці Конго, і які претендують на звання нового субтипу L [148, 149].

Випадком не класифікованих фрагментів CRF ВІЛ-1 є області геному CRF01-AE, для яких не знайдено батьківський нерекомбінантний штам ВІЛ-1 субтипу Е. Тобто, ця CRF повинна була називатися CRF01-AU, проте позначення Е було збережено з метою відповідності літературним даним. У випадку з «субтипом І» було вирішено букву І не використовувати, а не класифіковані області геному CRF04-crx позначати буквою U [78].

Деякі субтипи групи М поділяються на «підсубтипи» (англ. “sub-subtypes”) [78]. Вперше підсубтипи були визначені для субтипу F [149-151]. Було встановлено, що при філогенетичному аналізі нуклеотидні послідовності генів *gag* і *env* штамів ВІЛ-1 з Центральної Африки кластрувалися разом з раніше проаналізованими штамми субтипу F з Бразилії та Румунії, але при цьому формували два окремих підкластери. Оскільки генетичні розбіжності між штамми, які належали до різних підкласів, були дещо менше, ніж розбіжності між представниками різних субтипів, ці підкластери субтипу F було запропоновано назвати підсубтипами F1, F2, F3. При аналізі повнорозмірних геномів цих штамів було показано, що штам, віднесений до підсубтипу F3, насправді є новим субтипом К, а F1 і F2 являють собою підсубтипи субтипу F [149-151]. Згідно прийнятої філогенетичної класифікації ВІЛ-1, група штамів, що претендує на звання субтипу, повинна утворювати окремий кластер, що має загальний «вузол» з виявленим раніше підсубтипом цього субтипу при філогенетичному аналізі будь-якого фрагменту геному [151].

У сучасній класифікації субтип А ВІЛ-1 також поділяється на 6 підсубтипів, які називаються А1, А2, А3, А4, А6 і А7. Цікаво, що ВІЛ-1, який циркулював серед людей, які вживають ін'єкційні наркотики в країнах колишнього Радянського Союзу, раніше відносився до субтипу А1, в той час, як на сьогоднішній день він класифікується, як підсубтип А6 субтипу А ВІЛ-1 [152-155].

Можливо, з часом номенклатура підсубтипів ВІЛ-1 може змінитися. Припускають, що кластер F2 не можна вважати підсубтипом субтипу F,

оскільки при аналізі деяких ланок геному він не утворює загальний кластер з F1. Підкластери також виявлені в субтипу В (так званий тайландський варіант В, що відрізняється від європейських та північноамериканських варіантів субтипу В) і субтипу С (виявлений в Ефіопії варіант С) [156-159].

Для групи О загально визнаної класифікації субтипів поки що не існує. Це пов'язано з недостатньою кількістю штамів, що мають повністю просеквенований вірусний геном. Поки що виявлено три субтипи і одна циркулююча рекомбінантна форма, для підтвердження існування ще трьох субтипів потрібні додаткові дані. Рівні генетичного різноманіття в групах М і О співвідносні, в той час, як для групи N цей рівень є значно нижчим і відповідає внутрішньо субтиповому рівню груп М і О [160, 161].

Нещодавно у Камеруні був виявлений новий штам ВІЛ групи Р, що мав походження від горили. Цей штам відрізнявся від груп О та N, визначених раніше в Камеруні [160-161]. Незважаючи на це, проведені дослідження щодо аналізу імунодомінантних областей *gag/pol/env*, підтвердили, що 60-70% випадків інфекцій в Камеруні викликані все ж таки CRF02_AG [162, 163]. Поточна молекулярна епідемія ВІЛ у Камеруні переважно ґрунтується на CRF02_AG (65-75%), чистих підтипах А1, А2, С, F2, G та Н (1-5%), 6 різних CRF (-01, -11, -13, -18, -25, -37), дивергентних формах групи О (2,2-3,8%) та ВІЛ-2 (0,4-1,2%) [162-164]. Кілька попередніх повідомлень про молекулярну епідеміологію в Камеруні використовували філогенетичний аналіз лише послідовностей генів *gag* і *env*. У першому з таких досліджень повідомлялося, що на CRF02_AG припадає 60%, на URF - 26%, 12 чистих підтипів та CRF [165], натомість в іншому дослідженні на CRF02_AG припадало 58,2% інфекцій, на URF - 14,8%, на субтипи А, В, С, D, F2, G та CRF 01, 06, 09, 11, 13, 22 та 37 – від 0,2 до 6,1% [162]. Обидва дослідження підтвердили, що CRF02_AG є домінуючим штамом серед міського населення Камеруну. Однак у сільській місцевості Камеруну мешкає більшість населення країни, і в деяких сільських районах поширеність ВІЛ-інфекції вдвічі перевищує національну (8-10%) [166]. В останніх дослідженнях серед сільського

населення Камеруну було показано, що CRF02_AG залишається домінуючим штамом (66,5%) і за фрагментом *pol* (75%), і за фрагментами *gag* (65%) та *env* (55%); другим за частотою домінантним штамом у Камеруні є рекомбінант CRF22_01_A1 (5-10% інфікувань) [163, 164]. CRF22_01_A1 був виявлений раніше як URF, а пізніше шляхом секвенування повного геному ВІЛ у двох дослідженнях [165, 166] було встановлено, що це, все ж таки, рекомбінантна форма ВІЛ. Цікаво, що поряд з “чистими” субтипами та CRF, приблизно 10-20% штамів були унікальними рекомбінантними формами (URF), які, ймовірно, утворені рекомбінацією існуючих штамів [162, 167]. Рекомбінантні віруси CRF02_AG набули широкого розповсюдження в популяції Камеруну, можливо, через «ефект засновника» від субтипів батьківських штамів А [168, 169] та G [170] та/або завдяки вищій реплікативній перевазі CRF02_AG перед іншими CRF, що циркулюють [171, 172].

Триваюча еволюція ВІЛ та поява нових рекомбінантних форм є головною проблемою для глобальної пандемії СНІДу [173-182]. Кілька факторів можуть сприяти появі рекомбінантних вірусів або URF, але головне, що рекомбінація забезпечує механізм швидкого збільшення різноманітності вірусних послідовностей, на відміну від повільного накопичення мутацій, що відбувається через помилки реплікації [183-186]. Щоб рекомбінація відбулася між різними штамми ВІЛ-1, клітині необхідно подвійно інфікувати різними вірусами. Віріони потомства, які мають гени РНК від кожного вірусу, дозволяють переключити ланцюг на наступний раунд зворотної транскрипції. Тому рекомбінація не відбувається в самому вірусі, вона вимагає спільного зараження людини різними вірусними штамми. Ця подвійна інфекція може статися протягом періоду первинної інфекції, до того, як сформується організмом імунна відповідь, або може відбутися суперінфекція новим вірусним штамом після того, як початковий штам призвів до хронічної інфекції. Вважається, що суперінфекція є найбільш поширеним фактором вірусної рекомбінації [187]. І суперінфекція, і рекомбінація можуть ускладнити зусилля щодо розробки вакцин, а повторна інфекція резистентним

штамом вірусу може поставити під загрозу наявні варіанти лікування. Рекомбінація між URF та існуючими CRF призводить до рекомбінантів другого покоління [185-187], що ще більше ускладнює філогенетичну природу епідемії.

ВІЛ-2 залишається значною мірою обмеженим західною частиною Африки, хоча заноси вірусів спостерігалися і в інших країнах Європи (Португалія та Франція), Індії та Сполучених Штатів Америки [69].

Для ВІЛ-2 було описано сім субтипів (А-Г) [188]. Проте всі вони є результатами незалежних переносів різних штамів вірусу SIVsm від димчастих мангобеїв до людської популяції і їх слід вважати групами ВІЛ-2.

Існування різних варіантів ВІЛ-1 (субтипів, підсубтипів, CRF) дозволяє відслідковувати циркуляцію, походження та наступне поширення субтипів і рекомбінантних форм ВІЛ-1 в різних географічних регіонах і групах ризику [189].

Генетичне різноманіття ВІЛ-1 є основною перешкодою при створенні вакцини, а також при діагностиці та лікуванні ВІЛ/СНІДу. Більшість кандидатних вакцин проти ВІЛ розроблені на основі лабораторних штамів субтипу В [190-198]. Дані щодо імуногенності білків ВІЛ-1 також, в основному, отримані для поширених в США та Західній Європі штамів субтипу В [199]. Дослідження нейтралізуючих антитіл проти ВІЛ-1 показали, що не існує взаємної однозначної відповідності між генетичним субтипом ВІЛ-1 і так званим «нейтралізаційним серотипом», тобто виявлено випадки, коли одні й ті самі антитіла можуть нейтралізувати штами різних субтипів і, в той же час, не нейтралізувати штами одного субтипу [200]. Тим не менш, показана висока частота перехресної нейтралізації антитілами проти субтипу В для штамів рекомбінантної форми CRF01-АЕ [201], а також штамів субтипу С з Південної Африки [202]. Для цитотоксичних Т-лімфоцитів (ЦТЛ) була виявлена перехресна ефективність проти різних субтипів ВІЛ-1, що дозволяє припустити, що вакцина, створена проти одного субтипу ВІЛ-1, може захищати і від інших субтипів [203, 204]. Проте, перехресна ЦТЛ-відповідь в

межах одного субтипу ВІЛ-1 зустрічається частіше і виражена сильніше, ніж у випадку різних субтипів [205]. Таким чином, на сьогодні доцільним вважається створення кандидатних вакцин на основі імуногенів, генетично близьких штамам ВІЛ-1, що циркулюють в популяції, в якій будуть відбуватися випробовування вакцин [203-205].

Діагностичні набори для виявлення ВІЛ спочатку розроблялися на основі субтипу В. Незважаючи на це, набори, що ґрунтуються на детекції імуноглобулінів проти ВІЛ-1, є придатними для діагностики всіх субтипів ВІЛ-1 [206]. Кількісне визначення копій вірусної РНК в плазмі крові (рівень вірусного навантаження ВІЛ) може бути заниженим у випадку деяких не-В-субтипів ВІЛ-1. Проте комерційні набори для визначення рівня вірусного навантаження ВІЛ демонструють достовірні результати для субтипів А-С.

1.4 Молекулярно-епідеміологічні особливості ВІЛ-інфекції

Паралельно з розвитком філогенетичної класифікації штамів ВІЛ-1 проводилося накопичення інформації щодо поширення різних генетичних варіантів ВІЛ-1 в світі. В 1990 році ВООЗ було створено Програму з виявлення та вивчення ВІЛ-1 з метою здійснення моніторингу генетичної та антигенної варіабельності ВІЛ-1. В 2002 році були опубліковані перші результати вивчення глобального поширення субтипів ВІЛ-1, що отримані на основі крупномасштабного аналізу опублікованих даних щодо генетичного різноманіття ВІЛ-1 і поширення ВІЛ-інфекції в усіх регіонах світу [207]. У більшості випадків субтипуювання проводилося на основі результатів секвенування ділянки гену *env* або методом гетеродуплексного аналізу. Частина даних була отримана на основі секвенування декількох генів і лише для невеликої кількості ізолятів ВІЛ-1 були проаналізовані нуклеотидні послідовності всього геному. Тому в більшості наведених нижче даних під субтипом слід розуміти так званий “*env*-субтип” ВІЛ-1, визначений тільки на основі ланки гену *env*.

Найбільше генетичне різноманіття ВІЛ-1 було виявлено в Африці, особливо в Західній та Центральній Африці [208]; проте інші частини континенту також мають широкий асортимент різноманітних вірусних штамів. У Південній Африці переважає субтип С [209, 210], тоді як у Східній Африці домінує субтип А [211], хоча віруси субтипів D і С циркулюють також [212]. Зростання субтипу С та зменшення субтипу D відбулося в Кенії [211]. На Заході та у Центральній Африці більшість вірусів відносяться до CRF02_AG [208, 213-215]. Субтипи А і G коциркулюють у деяких країнах, таких як Нігерія [208]. Повідомлялося про мозаїчні віруси за участю CRF02_AG у кількох африканських країнах [216] та збільшення субтипу F2 і інших рекомбінантних форм в Камеруні [217].

У Північній Америці [201], Європі [199, 218-221] та Австралії [173], субтип В все ще є найпоширенішим вірусом. Також були представлені інші субтипи. Наприклад, в Іспанії субтип F1 був ідентифікований в когорті чоловіків, які мають секс із чоловіками (ЧСЧ) [174] або CRF02_AG серед іммігрантів [175].

Субтип В переважає в Південній Америці [177, 178]. Також на цьому континенті виявлено значну кількість рекомбінантів між субтипами В і F [178]. Збільшення частки чистого субтипу С у порівнянні з субтипом В також виявлено серед ВІЛ-позитивних осіб, коінфікованих ВІЛ та вірусними гепатитами у Південній Бразилії [179].

В Азії циркулюють декілька субтипів, і це було описано як "вогнище" рекомбінантних вірусів з кількома CRF [180].

Субтип А переважає в Росії та інших країнах колишнього Радянського Союзу, хоча у Киргизстані більш поширений CRF02_AG [181]. CRF01_AE та CRF07_BC превалюють у Китаї [182, 222, 223]; в Китаї було знайдено також велику кількість нових CRF, більше, ніж у будь-якій іншій країні [224-227]. У південно-східній Азії CRF01-AE є найбільш поширеним [228, 229], в той час як в Індії переважає субтип С, проте збільшується кількість URF в північно-східній частині країни [230].

Країни Близького Сходу та Північної Африки згруповані разом, тому що у регіоні превалує субтип В, і ці країни демонструють порівняно низьку поширеність інфекції [231, 232].

Найбільша кількість даних послідовностей ВІЛ (субтипу В) походить з Європи та Америки, найменша кількість - з Близького Сходу. Як результат: бази даних нуклеотидних послідовностей ВІЛ, такі як база Лос-Аламосу [233], як правило, не відображають істину про вагу субтипів, що циркулюють в світі. Наприклад, в базі даних Лос-Аламоса, субтип В нараховує 55% усіх послідовностей ВІЛ [233], що приблизно у п'ять разів перевищує його дійсну частоту поширення у світі [96].

Субтип F виявлено, головним чином, в країнах Центральної Африки та Південної Америки, а також у Румунії [229-233]. Субтипи H, J, K є рідкими представниками варіантів ВІЛ-1 і зустрічаються, в основному, в країнах Центральної Африки [229-233], хоча зареєстровано поодинокі випадки у Західній Європі [229-230]. На сьогоднішній день практично для всіх не-В-субтипів ВІЛ-1 виявлено спорадичні випадки заносу з Центральної Африки, яка є батьківщиною всіх цих субтипів, до країн Західної Європи [175-182].

Протягом останніх років субтипова структура ВІЛ-1 в світі дещо змінилася. У 2010–15 роках субтип С складав 46,6% усіх ВІЛ-1 інфекцій у всьому світі. Субтип В відповідав за 12,1% інфекції, субтип А зустрічався з частотою 10,3%, CRF02_AG – в 7,7%, CRF01_AE – 5,3%, субтип G – 4,6% та субтип D - 2,7%. Глобальна сукупність субтипів F, H, J і K склала 0,9%. Інші CRF нараховували 3,7%, що збільшило загальну частку CRF до 16,7%. URF виявлено у кількості 6,1%, тому загальна частка всіх глобальних рекомбінантів ВІЛ-1 на сьогодні нараховує 22,8%. Таким чином, завдяки змінам в глобальному розповсюдженні, субтип С збільшив свою частку в 1990–2009 рр., а потім відбулося його зменшення в 2010–15 роках. Після зниження між 1990 та 2004 р. частка субтипу В постійно зростала протягом 2000–2015 років. Пропорції субтипів А, D, і G зменшилися протягом 1990–2015 років, хоча субтипи А і D стабілізувалися у 2010–15 роках. Субтипи F, H,

J, і К сприяли невеликій частці інфекцій, їх загальна сума склала близько 1% (1990–2015pp.). Серед рекомбінантів CRF02_AG збільшився в 1990–2009 pp. з подальшим зменшенням в 2010–15. CRF01_AE та інші CRF постійно збільшувалися в 1990–2015 роках, що сприяло послідовному зростанню частки всіх CRF [222].

Перші випадки ВІЛ-1 в СРСР були зареєстровані в 1987 році [234-236]. До 1995 року поширення ВІЛ-1 в більшості країн СРСР відбувалося відносно повільно. Так, до 1995 року кількість випадків ВІЛ-інфекції в Росії дорівнювала 2556, в Україні - 1400 [234]. В цей період в країнах колишнього СРСР домінував субтип В, який виявлявся в 99% випадків, пов'язаних з гомосексуальним шляхом передачі і в 23% випадків передачі вірусу в результаті гетеросексуальних контактів [237-241]. На другому місці був субтип G, що викликав нозокоміальний спалах на півдні Росії (29% від загальної кількості зареєстрованих до 1996 випадків) [242]. Решта виявлених до 1996 року субтипів (А, С, D, F) передавалася, в основному, в результаті гетеросексуальних контактів і виявлялися рідше [238-241]. Слід відзначити, що для штамів ВІЛ-1 субтипів А, В і С було виявлено високий рівень генетичного різноманіття в межах субтипу, що можна пояснити множинними незалежними випадками проникнення цих штамів з різних географічних регіонів [243].

В 1995 році ВІЛ-1 потрапив в середовище людей, які вживають ін'єкційні наркотики (ЛВІН) спочатку в Україні, потім – в решту країн колишнього СРСР. З цим пов'язано різке зростання числа випадків ВІЛ-інфекції на території колишнього СРСР та зміна розподілу субтипів ВІЛ-1. Було показано, що серед ВІЛ-інфікованих ЛВІН України, Росії та Білорусів 1995-1997 роках домінував субтип А ВІЛ-1 [244-247]. Особливістю виявлених штамів ВІЛ-1 був надзвичайно низький рівень генетичного різноманіття, який свідчив про загальне джерело зараження усіх пацієнтів.

В той же час (1995-1997pp.) при вивченні штамів ВІЛ-1 від інфікованих ЛВІН з Миколаєва було показано домінування варіанта субтипу В, який також

характеризувався надзвичайно низьким рівнем генетичного різноманіття [244, 248].

При аналізі обох описаних вище варіантів ВІЛ-1 дослідники секвенували ланки двох генів ВІЛ-1: *env* і *gag*, а В.Новицький з співавторами [247] – ще й ланки гену *tat* й області LTR. В усіх випадках субтип ВІЛ-1 виявлявся однозначно, незалежно від ланки геному, тому можна було припустити, що вказані варіанти ВІЛ-1 не є міжсубтиповими рекомбінантами, що й було в подальшому доведено секвенуванням повнорозмірних геномів відповідних штамів ВІЛ [249, 250].

Аналіз спалаху ВІЛ-інфекції серед наркоспоживачів в Калінінградській області (Росія) в 1996 році показав, що цей спалах викликано рекомбінантною формою ВІЛ-1 зі структурою геному *gagA/envB*, що виникла в результаті рекомбінації вище описаних варіантів ВІЛ-1 [249]. Цей рекомбінантний варіант також характеризувався надзвичайно низьким рівнем генетичного різноманіття, при цьому він практично не відрізнявся від варіанта субтипу А за нуклеотидної послідовністю гену *gag* і від варіанта субтипу В за нуклеотидної послідовністю гену *env* [244, 249]. Враховуючи сказане, рекомбінантний варіант ВІЛ-1 з Калінінграду, у відповідності до номенклатури субтипів ВІЛ-1, отримав назву циркулюючої рекомбінантної форми CRF03-AB [251]. Пізніше структуру цієї CRF було підтверджено секвенуванням третього повнорозмірного геному ВІЛ-1 з аналогічною структурою, виявленому в м. Могилеві (Білорусь) [250].

Розвиток епідемії ВІЛ/СНІДу в країнах колишнього СРСР після 1997 року супроводжувався поширенням варіанту субтипу А, що отримав назву “FSU-A” (від англ. Former Soviet Union) або “IDU-A” [252].

Слід відзначити, що на відміну від штамів субтипу А, виявлених до 1999 року, у яких максимальна дистанція від консенсусу не перевищувала 3,8%, серед штамів, виділених пізніше, були виявлені два з дистанцією 8,1% та 7,5%. Вказаний факт можна пояснити тим, що ці штами зібрано пізніше, коли пройшов більш тривалий період інфікування від моменту початку епідемії,

коли у відповідь на імунну реакцію організму, вірус еволюціонує і в інфікованому організмі з'являються штами, які досить сильно відрізняються від тих, які викликали зараження [253].

Аналогічні дані описані в літературних джерелах щодо інших субтипів ВІЛ-1 в різних країнах світу. Так, в Таїланді епідемія серед наркоспоживачів розпочалася в кінці 80-х років і була викликана рекомбінантною формою CRF01-АЕ. Середнє значення генетичної відстані від консенсусу V3-області для зразків, зібраних у 1995-98рр., складало 3,1%, а для зразків, зібраних протягом 1998-2002рр. – 5,5% [254]. У Непалі епідемія розпочалася на початку 90-х років і була викликана субтипом С ВІЛ-1. Середнє значення парних генетичних відстаней між V3-областями штамів ВІЛ-1, зібраних в 1999 році, склало 4,6% [255].

В країнах Західної Європи навпаки, епідемія ВІЛ/СНІД серед ЛВІН розпочалася значно раніше (в першій половині 80-х років) і була викликана множинним проникненням варіантів ВІЛ-1 субтипу В із США. У зв'язку з цим, рівень генетичного різноманіття штамів, що циркулювали серед ВІЛ-інфікованих ЛВІН у Західній Європі в 1987-2000 роках, був значно вищим та співвідносився з рівнем генетичного різноманіття ВІЛ-1 у пацієнтів, заражених гетеросексуальним шляхом у вказаний період часу в цьому регіоні. Аналіз нуклеотидних послідовностей V3-областей 137 штамів ВІЛ, отриманих від ЛВІН з 7 країн Західної Європи, було показано, що середня генетична відстань між штамами складала 11,83%, а середня генетична дистанція від консенсусної послідовності – 7,1% [255], при цьому в кожній країні спостерігався високий рівень генетичного різноманіття.

Особливої уваги заслужив спалах ВІЛ-інфекції серед ЛВІН Естонії, яка могла вплинути на розподіл субтипів ВІЛ-1 в країнах колишнього СРСР (особливо на північному сході Росії). Аналіз 199 штамів ВІЛ-1, виявлених протягом періоду з 2000 по 2002 роки, показав, що 151 (76%) штам відносився до циркулюючої рекомбінантної форми CRF06-срх, яку можна зустріти в країнах Західної Африки [252]. Тільки 16 штамів належали до варіанта “ЕЕ-

А”, а 20 представляли собою новий рекомбінант зі структурою геному *gag(p7)A/envCRF06*. Слід відзначити, що раніше з 49 штамів ВІЛ-1, забраних в Естонії в 1995-96 рр., 39 належали до субтипу В, 1 – до варіанту “IDU-A”, решта – до С, D, G, CRF02-AG [256]. Тобто, розподіл субтипів в регіоні може швидко змінюватися протягом досить короткого часу.

Особливістю всіх РНК-вірусів, зокрема, ВІЛ, є те, що в організмі хазяїна ці віруси існують у вигляді великої кількості генетично різноманітних варіантів, що отримали назву «квазивидів» [257]. Причиною генетичної мінливості таких вірусів є відсутність механізмів перевірки (proof-reading) роботи ферменту зворотної транскриптази, що забезпечує синтез ДНК з геномної РНК вірусу на початку циклу реплікації. Було встановлено, що на етапі зворотної транскрипції відбуваються спонтанні помилки, що призводять до появи дефектних нуклеотидів в ланцюгу ДНК із частотою 1 на 10-30 тисяч нуклеотидів. Оскільки розмір геному ВІЛ складає близько 10 тисяч нуклеотидів, в середньому при кожній реплікації відбувається 1 мутація. Зміна послідовності нуклеотидів може призводити до зміни послідовності амінокислот у білках ВІЛ, що в свою чергу, може змінювати структуру і/або функцію цих білків та впливати на швидкість реплікації вірусу [258, 259].

Реплікація ВІЛ – вкрай інтенсивний процес, щоденно з’являється та знищується імунною системою велика кількість віріонів. Період півжиття віріону ВІЛ складає близько 30 хвилин, а кількість новостворених вірусних часток протягом доби коливається від 10^9 до 10^{10} [260]. Генетична мінливість у поєднанні з високою швидкістю реплікації є вагомим основою для еволюції вірусу. На тлі селективного тиску, прикладом якого можна вважати антиретровірусну терапію, відбувається природний відбір вірусних варіантів. Перевагу при цьому отримують віріони, що несуть мутації в генах білків-ферментів, які є мішенями терапевтичного впливу, оскільки внаслідок зміни амінокислотної послідовності білку може відбуватися значне зниження афінності (спорідненості) лікарського препарату до відповідного вірусного білку, а отже, й зниження терапевтичного ефекту. [261, 262].

Номенклатура мутацій ВІЛ є традиційною для молекулярної біології і вказує на амінокислотні заміни в білках вірусу. Наприклад, M184V означає заміну амінокислоти метіоніна (M) на валін (V) в позиції 184 зворотної транскриптази ВІЛ.

Швидкість розвитку резистентності при монотерапії будь-яким антиретровірусним препаратом варіює від кількох днів до кількох місяців і залежить від кількості мутацій, необхідних для реплікації вірусу у присутності конкретного препарату (так званий «генетичний бар'єр»). Так, єдина точкова мутація K103N призводить до високої стійкості ВІЛ до препаратів групи нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, та її появу виявлено у 20% жінок після однократного прийому невірапіну для профілактики перинатальної передачі ВІЛ [263, 264]. І навпаки, для розвитку високої стійкості ВІЛ до препарату з групи інгібіторів протеази Дарунавіру, необхідна поява 11-12 мутацій. Деякі мутації, що формуються під впливом терапії певним препаратом, роблять вірус стійким до кількох або до всіх препаратів тієї ж групи (перехресна резистентність). В інших випадках мутації асоційовані зі стійкістю тільки до одного АРВ-препарату, та не впливають на чутливість вірусу до інших препаратів.

Важливо, що зміна структури вірусного білку може призводити не тільки до зменшення зв'язування його з лікарським препаратом, але й до суттєвого зниження активності самого білку, що в свою чергу призводить до зменшення швидкості реплікації вірусу, іноді дуже істотному. З точки зору ефективності терапії ця обставина, в принципі, може розглядатися як позитивний момент, оскільки супроводжується зниженням вірусного навантаження ВІЛ [265-268].

У життєвому циклі вірусу імунодефіциту людини надзвичайно важливу роль відіграє зворотна транскриптаза. Зворотна транскриптаза (ЗТ) – багатофункціональний фермент, що каталізує синтез провірусної ДНК [269-270].

За структурою цей білок є близьким до родини ДНК-полімераз з конфігурацією по типу «правої руки» з наступними доменами: «долонь» (де безпосередньо відбувається реакція полімеризації), «пальці» та «великий палець», які забезпечують правильне розташування дезоксирибонуклеозидтрифосфату (дНТФ) і матриці. Зворотна транскриптаза синтезує повну ДНК-копію (провірус) РНК, розташованої у серцевині зрілого віріону, покритого капсулою. Процес побудови провірусної ДНК вміщує декілька реакцій, що каталізуються зворотною транскриптазою: РНК-залежна ДНК-полімеризація або синтез провірусної ДНК на матриці вірусної ДНК; розщеплення РНК у складі гібридної молекули РНК-ДНК, яка з'являється на першому етапі зворотної транскрипції; ДНК-залежну ДНК-полімеризацію або синтез комплементарного ланцюга ДНК з отриманням двохланцюгової провірусної ДНК [271-274].

На тлі прийому антиретровірусної терапії нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ) припиняють будівництво ланцюга ДНК при зворотній транскрипції. Вони вбудовуються в ланцюг ДНК, перешкоджаючи подальшому приєднанню нуклеотидів. Існує два основних механізми резистентності до НІЗТ: відрізання «дефектного» нуклеозиду та зміна конформації молекули ферменту. Зворотна транскриптаза ВІЛ здатна видалити «помилковий» або «дефектний» нуклеотид на 3'-кінці ланцюга ДНК. Мутації, які посилюють цю функцію, підвищують стійкість вірусу до НІЗТ, дозволяючи ЗТ більш ефективно видаляти аналоги нуклеотидів, які приєдналися до ланцюга ДНК в процесі синтезу. В цьому випадку припиняється синтез провірусної ДНК і, таким чином, припиняється життєвий цикл вірусу. При зміні конформації молекули ферменту медикаментозний препарат позбувається можливості зв'язатися з ним. Мутації резистентності до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ) перешкоджають зв'язуванню медикаментозного препарату з ферментом [275, 276].

1.5 Механізми резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів

У літературних джерелах [274-279] запропоновано механізм медикаментозної стійкості ВІЛ до НІЗТ. Згідно запропонованої гіпотези, впливу НІЗТ протистоять мутації зворотної транскриптази, які «працюють» у відповідності до механізму фосфоролізу і в цьому випадку баланс між активністю РНК-ази і ефективністю фосфоролізу стає важливою детермінантою медикаментозної стійкості до цих препаратів. Реакція фосфоролізу нуклеозидного аналогу – це критична стадія, яка визначає в подальшому успіх зворотної транскрипції і, як наслідок, живучість вірусу. Оскільки фосфороліз – це кінетично повільна реакція, зворотна транскрипція зупиняється до моменту її завершення, а в цей час РНК-аза продовжує руйнувати РНК-матрицю. В залежності від конкретного співвідношення між активністю РНК-ази і ефективністю фосфоролізу дії можуть відбуватися за наступними сценаріями:

1) якщо РНК зруйнована до такого ступеню, що фермент вже не може залишатися зв'язаним із субстратом (РНК-ДНК-дуплексом) та реініціювати полімеризацію, тоді дуплекс дисоціює і полімеризація припиняється, що призводить до загибелі вірусу;

2) якщо фермент вміщує мутації, які прискорюють фосфороліз, то після завершення фосфоролізу полімераза залишається ще пов'язаною з РНК-ДНК-дуплексом, розмір якого відповідає субстрату – в результаті полімеризація продовжується після розблокування 3'-кінця праймера.

Альтернативною мутаціям у домені полімерази можуть бути мутації, які знижують активність РНК-ази, що подовжує тривалість життя РНК-ДНК-дуплексу та забезпечує подальшу полімеризацію після розблокування праймеру. Таким чином, зниження активності РНК-ази збільшує перебування заблокованого полімеризованого комплексу у необхідній для відновлення полімеризації конформації до моменту завершення реакції фосфоролізу.

Участь С-кінцевої ланки зворотної транскриптази у розвитку медикаментозної стійкості ВІЛ-1 до НІЗТ підтверджено при аналізі клінічних ізолятів вірусу [277]. Рекombінантні віруси, які вміщують С-кінцеві ланки зворотної транскриптази у пацієнтів, які отримували НІЗТ, володіли значно більшою стійкістю до AZT (у 20-40 разів) у порівнянні з вірусами від пацієнтів, які не отримували лікування. В роботі вперше показано, що мутації у С-кінцевій ланці ферменту значно збільшують стійкість до НІЗТ, особливо у комбінації їх із MPAT (мутаціями резистентності до аналогів тимідину). Ідентифіковано мутації, відповідальні за зростання медикаментозної стійкості, які розташовані у коннекторі зворотної транскриптази: E312Q, G335C/D, N348I, A360V/I, V365I, A376S. Віруси, що володіють вказаними мутаціями, були стійкими до AZT і містили низькоактивну РНК-азу.

Слід відзначити, що перехресна стійкість до різних класів інгібіторів, що пов'язана з мутаціями полімеразного домену - досить рідке явище, що описано тільки для замін Y181C/I, G190S/A/E, Q145L/M [278-285]. Останнім часом більш прискіпливу увагу привертає С-кінцева ланка зворотної транскриптази і в теперішній час у літературі вже описано ряд мутацій у коннекторі і РНК-азному домені, що корелюють з появою у ВІЛ-1 перехресної стійкості до НІЗТ та ННІЗТ. Це заміни A360V/I, G335C, Q475A, Y501A, D549N, N348I, A376S, Q509L, T369I, E399D [286-294]. Феномен перехресної медикаментозної стійкості до НІЗТ та ННІЗТ викликає значний інтерес. Відомо, що ННІЗТ суттєво впливають на життєвий цикл вірусу [295], а також модулюють різноманітні аспекти функціонування зворотної транскриптази. Крім інгібування полімеризації, ННІЗТ стимулюють [296, 297] або інгібують [298] активність РНК-ази, викликають зміни її специфічності і швидкості накопичення вторинних продуктів ПЛР-гідролізу [299, 300], сприяють зв'язуванню зворотної транскриптази із субстратом в орієнтації, яка є благоприємною для РНК-деградації [301, 302]. Деякі ННІЗТ також впливають на формування функціонального гетеродимеру зворотної транскриптази [303, 304]. Так, показано, що ННІЗТ не впливають безпосередньо на ізольований

РНК-азний домен, а всі його ефекти є результатом зміни характеру взаємодії між різними доменами та субодинаціями ферменту і субстратом [305]. Пояснення щодо явища перехресної стійкості ВІЛ-1 до обох класів інгібіторів зворотної транскриптази запропоновано у роботі [272], в якій біохімічні та структурні концепції причин стійкості ВІЛ-1 до медикаментозних препаратів доповнені функціональним компонентом, суть якого – вплив активності вірусної РНК-ази. В цій роботі показано, що баланс між деградацією РНК-матриці і НІЗТ-фосфоролізом/ННІЗТ-дисоціацією забезпечує умови для розвитку медикаментозної стійкості ВІЛ-1 до обох класів інгібіторів зворотної транскриптази .

Згідно описаному механізму, як НІЗТ, так і ННІЗТ порушують аналогічні етапи процесу зворотної транскриптази: вони блокують зворотну транскриптазу шляхом формування нездатного до полімеризації комплексу фермент-субстрат-інгібітор, який розпадається завдяки незалежній від полімеризації деградації РНК-матриці, і зворотна транскрипція припиняється. Полімеризація може відновитися за умови, що з НІЗТ відбудеться фосфороліз, а ННІЗТ дисоціює. Тому, щоб продовжити полімеризацію (тобто, стати медикаментозно-стійкою), зворотна транскриптаза повинна або підвищити ефективність фосфоролізу (НІЗТ) (знизити афінність до аналогів (ННІЗТ), або повільніше руйнувати РНК-матрицю. Перша можливість реалізується при селекції мутацій полімеразного домену, що посилюють фосфороліз (MPAT) або знижують афінність до ННІЗТ [306]. Друга можливість реалізується при селекції мутацій, що знижують активність РНК-ази, розташованих у С-кінцевій ланці зворотної транскриптази. Доведено, що при зниженні активності РНК-ази РНК-ДНК-субстрат залишається інтактним протягом інтервалу, необхідного для фосфоролізу AZT і d4T, вбудованих у кінець ланцюга ДНК [307]. Аналогічно, зниження активності РНК-ази забезпечує збереження достатньо інтактного РНК-ДНК-субстрату протягом часу, необхідного для дисоціації ННІЗТ і наступного відновлення полімеризації.

Таким чином, зниження активності РНК-ази призводить до стійкості вірусу як до НІЗТ, так і до ННІЗТ.

Рекомбінантні віруси від пацієнтів, які отримували АРТ, виявляли підвищену стійкість як до AZT (НІЗТ), так і до NVP, EFV (ННІЗТ), якщо в коннекторі зворотної транскриптази були присутніми мутації N348I, G335C, A360V, A376S [308].

Проблема поширення резистентних штамів ВІЛ актуальна для всіх країн світу, де запроваджено АРТ, незалежно від рівня їх розвитку чи економічного стану. На формування резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів, окрім біологічних властивостей самого вірусу, значною мірою впливає прихильність пацієнта до терапії, наявність моно- чи бітерапії в анамнезі, а також деякі фармакологічні характеристики антиретровірусних препаратів – тривалість періоду активності препарату, здатність накопичуватися в окремих органах організму людини чи окремих компартментах клітини, токсичність, ефективність взаємодії з мішенню, генетичний бар'єр (мінімальна кількість мутацій, яка спричиняє стійкість вірусу до певного засобу) – які, в цілому, визначають здатність препарату ефективно пригнічувати репродукцію ВІЛ. Кількість мутацій, необхідних для розвитку резистентності, складає для всіх нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ) та ЗТС – одиничну мутацію, для більшості НІЗТ та деяких інгібіторів протеази - 2-4 мутації, для більшості інгібіторів протеази – більше 5 мутацій. Тобто, препарати групи ННІЗТ мають низький генетичний бар'єр, а інгібітори протеази – високий [309-311]. Недостатня концентрація антиретровірусних препаратів в крові значно підвищує ризик та швидкість формування резистентних штамів ВІЛ [312-314]. Показано, що частота виявлення штамів ВІЛ, стійких до трьох класів АРВ-препаратів, у пацієнтів, які близько 6 років отримували АРТ, становить 3%, в той час, як серед пацієнтів, які отримували не комбіновану терапію, відповідний показник становив 12%. Отже, під селективним тиском антиретровірусних засобів в організмі ВІЛ-інфікованої людини формуються резистентні штами вірусу, які поступово стають

домінуючими в вірусній популяції, що, в кінцевому наслідку, призводить до зниження ефективності лікування та зростання рівня вірусного навантаження ВІЛ [315].

Резистентність ВІЛ до АРВ-препаратів є однією з основних причин неефективності АРВ терапії, активації розвитку та прогресування ВІЛ-інфекцій в організмі. Тиск АРВ-препаратів стимулює генетичні зміни у вірусному геномі. Мутації, що виникають під впливом АРТ, дозволяють вірусу уникати пригнічуючого впливу препарату на реплікацію вірусу. За здатністю мутацій впливати на розвиток резистентності їх розподіляють на первинні (основні) та вторинні (допоміжні) [316].

Первинні мутації селектуються переважно на початковому етапі розвитку резистентності до одного препарату, мають високий рівень специфічності до певного класу препаратів та спричиняють значне зниження чутливості вірусу до цього препарату.

Вторинні мутації переважно акумулюються у вірусному геномі, який вже містить одну чи кілька первинних мутацій; можуть мати мінімальний ефект чи зовсім не впливати на рівень резистентності; можуть підвищувати активність реплікації вірусу. Сюди часто включають мутації, що самі по собі зовсім не впливають на зміну чутливості вірусу до певного препарату, проте при наявності первинних мутацій, різко підвищують здатність вірусу до формування резистентності.

В залежності від методу, який використовується для виявлення та вивчення мутацій в геномі ВІЛ, виділяють фенотипову та генотипову резистентність [310-316]. Фенотипова резистентність визначається як здатність ВІЛ реплікуватися в присутності високих концентрації АРВ-препаратів. Генотипова резистентність - виявлення власне конкретних мутацій в геномі ВІЛ. Для визначення мутацій в геномі ВІЛ в світі використовується ряд методик, в основі яких лежить метод секвенування зразків з наступним аналізом отриманих результатів в міжнародних базах даних нуклеотидних послідовностей ВІЛ. Використання інформації, наявної в міжнародних базах

даних, суттєво спрощує інтерпретацію результатів, оскільки точний вплив кожної мутації на чутливість до лікарського препарату трактується не однозначно. В базах даних міститься інформація по зразкам ВІЛ, для яких чутливість до АРВ-препаратів була виявлена не лише генетичними методами, але й за результатами фенотипування. Щоб на основі отриманих даних зробити правильні висновки, які мають практичне значення, необхідно застосовувати складні алгоритми інтерпретації результатів. Існуючі алгоритми постійно удосконалюються, деякі з них дозволяють проводити так зване віртуальне фенотипування, тобто встановлювати, які фенотипові прояви резистентності матиме вірус з даним конкретним набором мутацій.

Мутації прийнято позначати у вигляді комбінації „літера-число-літера”, де перша літера позначає амінокислоту, яка знаходиться в даній позиції в молекулі ферменту „дикого” вірусу, число – номер позиції, остання літера позначає амінокислоту, яка знаходиться в даній позиції у вірусу з мутацією. Відповідно до трьох основних груп антиретровірусних препаратів, які на сьогодні широко застосовуються у всьому світі, виділяють три групи мутацій, пов’язаних з резистентністю ВІЛ (табл.1.1):

Існує два основних механізми виникнення резистентності до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази:

- формування мутацій, які посилюють здатність зворотної транскриптази ВІЛ „відрізати” аномальний нуклеозид від ланцюга провірусної ДНК ВІЛ, в результаті чого включення НІЗТ більше не призводить до незворотного припинення росту ланцюга провірусної ДНК;

- формування мутацій, які призводять до зміни конформації молекули самого ферменту зворотної транскриптази.

До мутацій, які посилюють процес видалення аномальних нуклеозидів, належать мутації M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E та ін. [316]. Ці мутації призводять до заміни або інсерції чи делеції різного числа амінокислот в молекулі ферменту. Серед таких мутацій найбільше значення, очевидно, мають мутації в кодоні 215, які забезпечують резистентність

високого рівня до Зидовудину. Так, мутація T215Y/F розглядається як маркер прогресування ВІЛ-інфекції та показник формування фенотипу вірусу з більш вираженою цитопатичною активністю та здатністю до формування синцитію.

Таблиця 1.1

Основні мутації у геномі ВІЛ-1, що пов'язані з розвитком резистентності ВІЛ

	Первинні мутації	Вторинні (допоміжні) мутації
Мутації, що викликають резистентність до нуклеозидних інгібіторів ЗТ ВІЛ-1	M41L, K65NR, Ins 69,L74VI, V75TM, Y115F,Q151M, T215FY*	K43EQN, V118I, D67N, K70R,L210W, K219QE, K70EG, A62V, V75I, F77L, F116Y*
Мутації, що викликають резистентність до ненуклеозидних інгібіторів ЗТ ВІЛ-1	L100I, K101EP, K103NS, V106AM, Y188LHC, G190SE, M230L, K238NT*	K101NH, K103TH,V108I, F227LC, G190QCTV, K103R, L318F*
Мутації, що викликають резистентність до інгібіторів протеази ВІЛ-1	L90M, N88DS, I84I, V82ATFS, L76V, G73ST, I54LMVT, G48VM, I47VA, M46IL*	L24F, L33I, M46V, F53Y, I54S, G73CA, V82MC, L10IV, I13V, K20RMI, M36I, D60*

* Дані про вплив мутацій на розвиток резистентності постійно поновлюються.

Мутації, які спричиняють конформаційні зміни в молекулі ферменту, як правило, пов'язані із зміною послідовності амінокислот поблизу активного центру молекули. В результаті цього НІЗТ в формі трифосфатів втрачають можливість взаємодії зі зворотною транскриптазою і не вбудовуються в ланцюг провірусної РНК. До таких мутацій відносяться, наприклад, мутація M184V, яка виникає через декілька тижнів після початку монотерапії Ламівудином та забезпечує виражену стійкість до Ламівудину; мутація K65R забезпечує резистентність до Диданозину, Тенофовіру і Абакавіру[317-323].

Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ являють собою різні за хімічною структурою сполуки, які, зв'язуючись з активним центром

зворотної транскриптази, змінюють його конфігурацію, що призводить до повного блокування подальшого синтезу провірусної ДНК.

Мутації резистентності до ННІЗТ призводять до зміни просторових характеристик ділянки ферменту, з якою зв'язуються ці препарати. Хоча препарати, що відносяться до ННІЗТ, мають різну хімічну структуру, всі вони зв'язуються з однією і тією ж ділянкою зворотної транскриптази. У зв'язку з цим мутації, що змінюють цю ділянку, забезпечують резистентність до всіх препаратів цього класу [324-326].

До класу інгібіторів протеази ВІЛ відносяться білки, які містять ділянки, схожі за структурою на ділянки протеолізу білків ВІЛ. Ці препарати мають здатність зв'язуватися з активним центром ферменту. Резистентність до інгібіторів протеази забезпечують як мутації в ділянці гену протеази, яка кодує активний центр ферменту, так і в ділянці, що кодує домен, який закриває активний центр ферменту і забезпечує ефективне приєднання субстрату і його протеоліз [327-330].

Резистентність до інгібіторів протеази часто забезпечується складним комплексом мутацій. Так звані первинні мутації знижують чутливість вірусу до певних препаратів в 3 – 5 раз. Вторинні мутації самі по собі не підвищують рівень стійкості вірусів до інгібіторів протеази, однак в присутності первинних мутацій вони посилюють резистентні властивості ВІЛ відразу до багатьох препаратів цього класу. Серед первинних мутацій найбільше значення мають наступні: D30N, M146I/L/V, G48V/L, V82A та деякі інші. Селекція первинних мутацій завжди відбувається під тиском АРВ-препаратів, в той час як вторинні мутації можуть з'являтися в геномі вірусу спонтанно, а у деяких генетичних підтипів – навіть бути присутніми постійно, як прояв генетичного поліморфізму [331-336].

Інтеграза - теж один з основних ферментів вірусу імунодефіциту людини типу 1 (ВІЛ-1), необхідних для його реплікації. Він каталізує вбудовування ДНК-копії геномної РНК вірусу в клітинну ДНК (тобто сприяє переносу ланцюга геномної ДНК-копії вірусу в клітинну ДНК людини). На теперішній

час існує три АРВ-препарати - інгібітора фермента інтегрази: Ралтегравір (RAL), Елвітегравір (EVG) і Долутегравір (DTG). Однак під впливом інгібіторів інтегрази як у хворих, так і в культурі ВІЛ-інфікованих клітин, в гені інтегрази виникають мутації, що викликають резистентність до цих препаратів [337-339]. До інгібіторів інтегрази першого покоління (RAL і EVG) вірус досить швидко набуває стійкості, в тому числі перехресної. Одна із загальних причин високої резистентності до обох інгібіторів - первинна мутація Q148. У більшості випадків вона виникає в комбінації з вторинними мутаціями, серед яких найчастіше зустрічаються G140S/A і E138K/A [340-342]. Як було показано в *in vitro*- і *in vivo*-дослідженнях, вторинні мутації частково відновлюють реплікативну здатність вірусу, знижену первинними замінами, а також можуть посилювати медикаментозну стійкість. DTG - препарат другого покоління, є активним проти більшості RAL- і EVG-стійких штамів вірусу [343-348]. Проте вивчення впливу DTG на ізоляти ВІЛ-1, виділені від пацієнтів, нечутливих до RAL і EVG, показало, що заміни Q148H/K/R в складі інтегрази призводять до часткової резистентності до DTG. При цьому вторинні і третинні мутації (G140A/C/S, L74I і E138A/K/T) додатково підвищують цю резистентність [349-352]. При селекції в культурі лімфоцитів штамів ВІЛ-1, стійких до DTG, були відібрані варіанти, що містять цілий ряд амінокислотних замін у складі інтегрази: H51Y, L101I, G118R, T124A, S153F/Y, R263K. Однак тільки дві з них, G118R і R263K, дійсно викликали стійкість вірусу до DTG [353-359].

1.6 Проблема ВІЛ-інфекції у дітей: лабораторна діагностика, лікування, резистентність ВІЛ до АРВ-препаратів

Незважаючи на певний успіх (зменшення частоти передачі ВІЛ від матері до дитини майже в 7,5 разів) програми профілактики ВІЛ від матері до дитини (ППМД), проблема ВІЛ-інфекції у дітей залишається надзвичайно актуальною. Станом на 01.01.2020 р. в Україні перебувала під медичним

наглядом значна кількість (3368) ВІЛ-позитивних дітей, які отримали інфекцію вертикальним шляхом (кількість дітей наведена без урахування даних частини території проведення антитерористичної операції).

Як відомо, у зазначеною жінок, які не отримують АРТ, частота передачі вірусу дітям становить 5-10%, 10-20% і 5-15% відповідно [360]. Передача вірусу від матері до дитини в більшості випадків відбувається в період гестації, під час пологів або за допомогою вигодовування грудним молоком. Більшість дітей, народжених від ВІЛ-позитивних матерів, уникають зараження, незважаючи на незрілість імунної системи і повторюється, в разі грудного вигодовування, інфікування. Проте, в світі майже 3 млн дітей, що живуть з ВІЛ / СНІД, і щороку близько 260 000 дітей заражаються ВІЛ-1 [361]. Звичайно ж, ці цифри не сумісні з висловленою метою міжнародного охорони здоров'я «Покоління без СНІДу» домогтися елімінації випадків інфікування новонароджених [362]. Ефективна профілактика вертикальної передачі ВІЛ від матері до дитини значно зменшує ризик інфікування - до рівня нижче 5% серед сімей, які практикують природне годування, і менше 2% при штучному годуванні [363]. Проте, частота вертикального інфікування дітей вірусом все ще висока, що стало об'єктом пильної уваги Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), яка висловила побоювання з приводу благополуччя ВІЛ-позитивних дітей та підтримала одну з найважливіших цілей світової охорони здоров'я - зниження дитячої смертності [364, 365]. У зв'язку з вищесказаним, у всьому світі діти, народжені від ВІЛ-позитивних матерів, спостерігаються медичними службами і, в разі виявлення вірусу, отримують АРТ.

Дітям першого року життя з встановленим діагнозом «ВІЛ-інфекція» АРТ призначають незалежно від клінічних проявів і / або імунного статусу. Відомо, що у дітей, що заразилися ВІЛ-інфекцією від матерів в пре-, інтра- або постнатальному періоді, розвиток синдрому набутого імунodefіциту (СНІД) протікає швидше, ніж у ВІЛ-позитивних дорослих. При цьому показано більш активне зниження CD4 (+) клітин і підвищення рівня ВН в плазмі крові [366, 367]. Діти, інфіковані ВІЛ-1 вертикальним шляхом, стикаються з високим

ризиком смерті через швидкий розвиток стадії СНІДу, і без застосування терапії більше половини таких дітей помирають у віці до трьох років [368, 369]. Впровадження АРТ значно поліпшило прогноз для ВІЛ-позитивних дітей. ВІЛ-інфекція з категорії хвороб, що загрожують життю, перейшла в категорію хронічних захворювань. Застосовувані в даний час універсальні для дорослих і дітей схеми АРТ призводять до збільшення кількості дітей, які приймають АРТ протягом усього життя і продовжують терапію в міру дорослішання [370]. Хоча у дітей АРТ ефективно відновлює популяцію CD4 (+) - клітин і пригнічує активацію CD8 (+) - клітин, як і у дорослих хворих, вплив ВІЛ і АРТ на різні популяції CD4 (+) - клітин недостатньо вивчено [371, 372]. Однак ефективні схеми лікування, як правило, вимагають комплексної АРТ з трьох або більше активних препаратів, принаймні двох різних класів.

Тепер, коли ВІЛ-інфіковані діти отримують тривалі курси прийому АРВ-препаратів, виникає необхідність розробки послідовних схем лікування, які будуть дієвими, незалежно від накопичуються з плином часу мутацій резистентності. Додатковим фактором, що впливає на розвиток резистентності ВІЛ у дітей, є, скоріш за все, проживання в соціально неблагополучних сім'ях, де один або обоє батьків страждають ВІЛ-інфекцією, а також можуть бути колишніми або активними споживачами ін'єкційних наркотичних речовин, що позначається на прихильності терапії не тільки батьків, але і залежних від них дітей. Так, наприклад, відомо, що на побутовому рівні партнери-чоловіки роблять значний вплив на використання жінками медичних послуг, прийняття консультування і тестування на ВІЛ, прихильність до терапії самої жінки і дитини [373]. Крім того, особливо значущим підбір комплексної АРТ стає в світлі все більш частою передачі від матері дітям штамів ВІЛ, стійких до тих чи інших антиретровірусних препаратів [374].

Існує ряд факторів, що можуть впливати на ефективність антиретровірусної терапії, таких як прихильність пацієнта до АРТ, вибір схеми терапії та наявність у пацієнта варіантів ВІЛ, резистентних до дії антиретровірусних препаратів. Утворення штамів ВІЛ, які несуть мутації

резистентності, відбувається у 30 – 40% ВІЛ-позитивних осіб, які отримують АРТ, що обумовлює надзвичайну актуальність цієї проблеми.

У зв'язку з особливостями діагностики ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-позитивними жінками, відповідно до рекомендацій ВООЗ та Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дітям з ВІЛ-інфекцією, затвердженого наказом МОЗ України від 24.02.2015 №92, рання діагностика ВІЛ-інфекції у дітей віком до 18 місяців здійснюється вірусологічними методами: дослідження генетичного матеріалу ВІЛ методом полімеразної ланцюгової реакції або ультрачутливим методом визначення антигену р24 з дисоціацією імунних комплексів у цільній крові або в сухій краплі крові. При цьому діагноз ВІЛ-інфекції встановлюється при отриманні двох позитивних результатів вірусологічних досліджень в двох різних за часом відбору зразках крові. Перший вірусологічний тест – якісне визначення ДНК ВІЛ методом ПЛР. При отриманні першого позитивного результату, наступним вірусологічним тестом є дослідження з визначення рівня вірусного навантаження – кількісне визначення РНК ВІЛ в 1 мл плазми крові.

Алгоритм ранньої діагностики ВІЛ-інфекції з оптимальними термінами обстеження представлено на рис. 1.4.

Даний алгоритм використовується для обстеження немовлят, які знаходяться на штучному вигодовуванні. Два позитивних результати вірусологічних тестів, отриманих в окремих зразках крові (але не в крові з пуповини), підтверджують діагноз ВІЛ-інфекції, незалежно від віку дитини.

Для виявлення дітей з антенатальним інфікуванням ВІЛ, згідно з рекомендаціями ВООЗ та «Адаптованою клінічною настановою, заснованою на доказах «ВІЛ-інфекція у дітей», дослідження вірусологічними тестами слід проводити через 48 годин після народження [375].

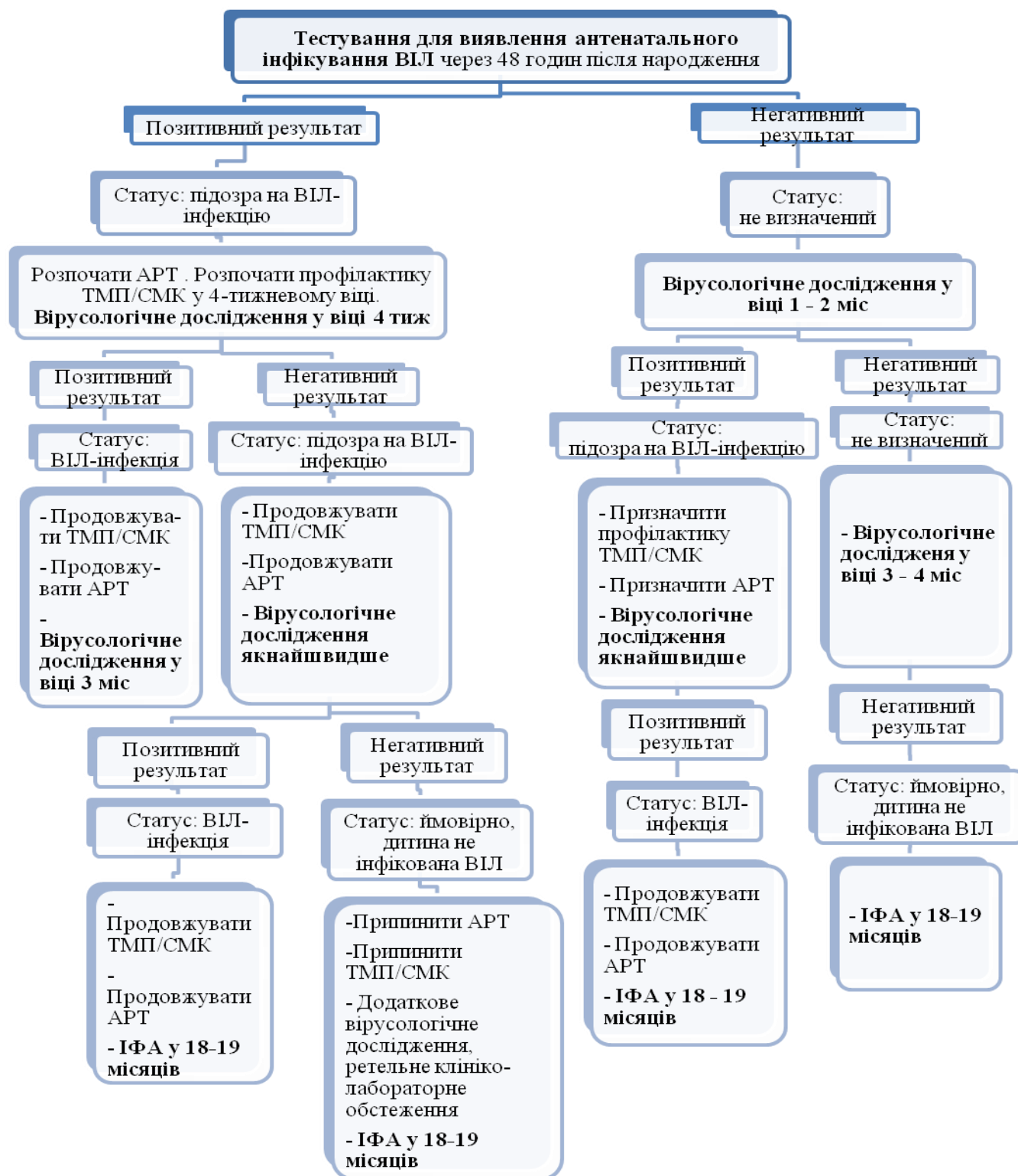


Рис. 1.4 Алгоритм ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дітей, які знаходяться на штучному вигодовуванні, народжених ВІЛ-позитивними матерями

Обстеження щодо виявлення антенатального інфікування ВІЛ рекомендується усім немовлятам, народженим ВІЛ – серопозитивними матерями, особливо тим дітям, які мають найвищий ризик інфікування ВІЛ, а саме:

- дітям, народженим ВІЛ-позитивними матерями, які не отримували антенатальну медичну допомогу та / або пренатальну АРТ / АРВ-профілактику;

- дітям, матері яких перед пологами мали рівень ВН ВІЛ-1 > 1000 копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми;

- дітям, народженим з малою масою тіла (2500 г і менше).

- Як вже було сказано, перший вірусологічний тест – якісне визначення провірусної ДНК ВІЛ методом ПЛР. При отриманні першого позитивного результату наступним дослідженням (не пізніше, ніж через 4 тижні) повинно стати визначення ВН (кількісне визначення РНК ВІЛ в 1 мл плазми крові). При цьому слід пам'ятати, що коли у плазмі крові не визначається РНК ВІЛ, ВІЛ-інфекція не підтверджується, але й не виключається (особливо за умови АРВ-профілактики перинатальної передачі ВІЛ). У таких ситуаціях слід зробити повторний тест методом ПЛР на наявність провірусної ДНК ВІЛ. Якщо у віці 48 годин отримано негативний результат вірусологічного дослідження або дослідження не проводилося, а у віці 4–8 тижнів отримано перший позитивний результат (якісного тесту), для його підтвердження необхідно якнайшвидше повторити вірусологічне дослідження (бажано визначення ВН) в іншому зразку крові. При цьому слід визначити імунний статус, негайно провести підготовку до специфічного лікування і розпочати АРТ.

За допомогою будь-яких вірусологічних тестів можливість виявити ВІЛ-позитивних серед немовлят, народжених ВІЛ-позитивними матерями, різко зростає у віці старше 2 тижнів. Усі дітям, народженим ВІЛ-позитивними матерями, необхідно провести вірусологічне дослідження крові у віці 4–6 тижнів. Воно дозволяє виявити більше 95–100 % немовлят, інфікованих ВІЛ

внутрішньоутробно та під час пологів. Більш пізня діагностика ВІЛ-інфекції створює умови для прогресування хвороби, є доведеним фактором ризику смерті дитини у ранньому віці. В Україні таке обстеження проводять дитині у віці 4–6 тижнів (1 – 2 місяці).

Слід відзначити, що цільна венозна кров є найкращим видом біологічного зразку для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дітей, проте її використання має деякі обмеження:

- транспортування цільної крові повинно бути здійснено протягом обмеженого часу (не більше 24 годин);

- необхідність безпосереднього візиту батьків з дитиною в регіональні центри СНІДу, що ускладнює доступ до обстеження, особливо якщо мова йде про віддалені місця проживання.

Вказане визначає труднощі в здійсненні 100% охоплення малят обстеженням для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції.

Одним із можливих шляхів вирішення проблем, що виникають, є застосування сухих краплин крові (СКК). Це зразки капілярної крові, висушені на спеціальному фільтрувальному папері. Переваги використання таких біологічних зразків для молекулярно-біологічних досліджень такі:

- для отримання СКК немає потреби робити венепункцію – процедуру досить складну та травматичну для немовлят (тобто, зразки СКК можна отримувати в маніпуляційному кабінеті будь-яких закладів охорони здоров'я, що забезпечить розширення доступу дітей до такої послуги та децентралізацію надання їм медичної допомоги);

- зразки СКК мають більш тривалий термін зберігання до моменту тестування (близько двох тижнів); вони, за потреби, можуть бути заморожені і використані пізніше (зразки цільної крові заморожувати не можна);

- СКК в меншій мірі чутливі до умов зберігання та транспортування, можуть надсилатися в лабораторію поштою;

- використання СКК дозволяє проводити перше обстеження протягом 48 годин після народження дитини, коли вона ще перебуває в пологовому

будинку, завдяки чому стає можливим раннє виявлення випадків антенатального та перинатального інфікування дітей.

1.7 Фактори, що сприяють ризику формування резистентності ВІЛ

Не менш важливим з точки зору впливу на формування резистентності ВІЛ виявився ще один фактор: якість надання послуг з АРТ в центрах СНІДу - закладах охорони здоров'я, які надають спеціалізовану допомогу ВІЛ-інфікованим пацієнтам. Цілком зрозуміло, якщо в закладі охорони здоров'я (ЗОЗ) існує дефіцит АРВ-препаратів, практикується призначення лікарських препаратів у вигляді моно- або бітерапії (замість комплексної терапії трьома АРВП), якщо прихильність пацієнтів до АРТ знаходиться на недостатньо високому рівні, в цих випадках існує небезпека розвитку мутацій резистентності ВІЛ.

З метою оцінки ефективності роботи ЗОЗ щодо якості надання послуг з лікування, ВООЗ розробила спеціальний інструмент – електронні таблиці у форматі Excel (HIV DRUG RESISTANCE EARLY WARNING INDICATORS) – індикатори раннього попередження резистентності ВІЛ (далі - РПІ) [376], які дозволяють оцінити ризик формування мутацій резистентності ВІЛ у пацієнтів на АРТ. Кожний з РПІ має цільовий показник, якого необхідно досягти. Проблеми з досягненням рівня цільового показника по РПІ можуть означати, що закладам необхідна більш широка підтримка у вигляді додаткових ресурсів, навчання персоналу, збільшення кількості співробітників тощо.

В останні роки швидке розширення масштабів АРТ для лікування ВІЛ-інфекції в країнах з обмеженими ресурсами визначається як пріоритет в галузі охорони здоров'я.

ВООЗ рекомендує міністерствам охорони здоров'я і національним радам з питань СНІДу всіх країн щорічно збирати інформацію стосовно РПІ у закладах, які забезпечують антиретровірусною терапією ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Вважається, що медикаментозну стійкість ВІЛ можна попередити,

якщо діяти як на рівні Національної програми боротьби зі СНІДом, так і на рівні окремих закладів [377, 378].

Мета впровадження системи моніторингу РПІ – оцінка того, наскільки програми надання АРТ в країні сприяють оптимізації попередження резистентності ВІЛ.

Кожна країна збирає ті РПІ, інформацію про які легко отримати на основі даних, що реєструються у медичній документації закладу. Спочатку оцінюється, який з перерахованих РПІ можна вилучити з поточної медичної звітності щодо АРТ. Не проводиться збір тих індикаторів, для яких немає відповідних даних.

Якщо РПІ збираються не в усіх закладах, де надається АРТ, в країні повинен бути розроблений метод відбору репрезентативної групи закладів. До важливих факторів відносяться: рівень доступних технологій у закладі, чисельність пацієнтів, які знаходяться під диспансерним наглядом та отримують АРТ, географічне розташування закладу, вартість проїзду до нього.

Якщо діти отримують АРТ у педіатричних закладах, необхідно окремо відбирати групу закладів, що обслуговують дорослих пацієнтів, окремо – групу, яка надає допомогу дітям.

1.8 Організація епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією в Україні

Епідеміологічний нагляд (ЕН), за визначенням ВООЗ, — це система збирання, аналізування та інтерпретації даних про інфекційні захворювання, що включає періодичну звітність про зібрану інформацію перед зацікавленими особами та групами. Система ЕН має на меті оптимальне поєднання різних методів, відповідно до стадії розвитку епідемії.

Система ЕН, що існувала до 2002 року, була недостатньою для визначення об'єктивної ситуації стосовно ВІЛ-інфекції/СНІДу. Епідемія ВІЛ-інфекції продовжувала стрімко поширюватися серед різних верств населення і

вже не обмежувалась представниками груп підвищеного ризику інфікування. Система офіційної реєстрації випадків ВІЛ-інфекції/СНІДу, що діяла на той час, не давала можливості коректної оцінки реальної епідемічної ситуації в країні, була малоінформативною і не містила багатьох актуальних аспектів ЕН за ВІЛ-інфекцією.

Спільним наказом Міністерства охорони здоров'я України та Державного комітету статистики України від 24.12.04 № 640/663, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 19.01.05 під № 62/10342, було затверджено звітно-облікову документацію, яка передбачала збір інформації щодо випадків ВІЛ-інфекції/СНІДу не тільки від закладів охорони здоров'я, незалежно від їх форм власності та підпорядкування, а і з закладів Міністерства оборони України та Державної кримінально-виконавчої служби України. Проводився збір офіційних дані щодо вперше зареєстрованих ВІЛ-інфікованих осіб та тих, які перебувають під медичним наглядом. Відповідно, дана система обліку та звітності з питань ВІЛ/СНІД застосовувалась з 2005 по 2012 р.

З метою удосконалення ЕН, з урахуванням міжнародних стандартів, з 2013 р. в Україні впроваджена оновлена звітно-облікова документація з питань моніторингу епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції, що затверджена наказом МОЗ України від 05.03.13 № 180, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 27.03.13 під № 495/23027 (із змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України від 03.12.2015 № 816, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 05.02.16 під № 195/28325) [379].

У рамках цього наказу був оновлений перелік причин обстеження (кодів) на наявність антитіл до ВІЛ різних груп населення відповідно до потреб ЕН, а також, передбачено збір інформації не про кількість тестувань на ВІЛ, а про кількість обстежених осіб, у тому числі за допомогою швидких тестів. Впроваджено облік показників щодо деяких поведінкових аспектів, наявності інфекцій, що передаються статевим шляхом, результатів обстежень на вірусні гепатити В та С, кількості СД4-лімфоцитів. Також, розпочато

офіційний збір інформації по випадках смерті серед ВІЛ-інфікованих осіб. Згідно з наказом МОЗ України від 03.12.2015 № 816, визначена щомісячна кратність збору частини даних.

Систематизовані дані ЕН дали можливість ефективніше здійснювати моніторинг результативності протиепідемічних заходів на національному рівні. Нові статистичні форми дали змогу отримувати уніфіковані статистичні показники та стали інформаційною основою для бази даних Європейського центру профілактики та контролю за захворюваннями (TESSy).

З метою впровадження сучасних технологій для моніторингу епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції/СНІДу, впродовж 2003–2013 рр. проводилась робота фахівців національного та регіонального рівнів з впровадження Національної комп'ютеризованої системи офіційної реєстрації випадків ВІЛ/СНІДу в Україні. Розроблена Національна комп'ютерна програма обліку ВІЛ-інфікованих в Україні була затверджена спільним наказом МОЗ України та Держкомстату України від 24.12.2004 № 640/663 (наказ утратив чинність відповідно до спільного наказу МОЗ України та Держкомстату України від 05.03.2013 за № 181/77) [380].

З 2015 р. на виконання підпункту 3 пункту 5 додатка 2 до Закону України «Про затвердження Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу на 2014–2018 роки», розроблено та впроваджено медичної інформаційну систему «ВІЛ-інфекція в Україні» (МІС ВІЛ). МІС ВІЛ призначена для створення єдиного сховища даних епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією/СНІДом та даних медичного нагляду за ВІЛ-інфікованими особами, а також, інформаційної підтримки процесів моніторингу та оцінки, планування закупівель, обліку та контролю руху медичних препаратів та виробів медичного призначення.

Дозорний епідеміологічний нагляд за ВІЛ-інфекцією/СНІДом (ДЕН) як компонент системи ЕН другого покоління реалізується в Україні з 2002 р. Методика ДЕН відрізнялася від ЕН тим, що поєднувала сероепідеміологічні дослідження не тільки щодо поширеності ВІЛ-інфекції, а ще й інфекцій, що

передаються статевим шляхом (ІПСШ), та поведінкові дослідження, що проводилися за трьома основними напрямками:

- організація та проведення ДЕН за ВІЛ-інфекцією серед споживачів ін'єкційних наркотичних речовин, осіб, які надають сексуальні послуги за винагороду, та осіб з симптомами ІПСШ;
- організація та проведення ДЕН за деякими ІПСШ (сифіліс, хламідіоз, гепатит В) серед вагітних, хворих з симптомами венеричних захворювань та осіб, які надають сексуальні послуги за винагороду;
- організація та проведення поведінкових досліджень серед усіх вище перелічених груп.

Протягом виконання проекту за методологією ДЕН, щорічно збільшувалась кількість регіонів, де проводилися дослідження, та розширювався спектр дозорних груп.

З метою оптимізації проведення лабораторних досліджень зразків на наявність антитіл до ВІЛ у рамках ДЕН у 2006 р. були розроблені алгоритми тестування зразків при різних рівнях поширеності ВІЛ-інфекції у дозорних групах з урахуванням чутливості, специфічності та величини прогнозованої значущості тесту. У 2015 — на початку 2016 р. в Україні було здійснено біоповедінкові дослідження серед споживачів ін'єкційних наркотиків та їх статевих партнерів, серед осіб, які надають сексуальні послуги за винагороду, серед чоловіків, які практикують сексуальні стосунки з чоловіками, у дослідженнях було задіяно усі регіони країни.

У 2018–2019 рр. було розроблено пакет важливих документів, що мають забезпечити ефективніше використання стратегічної інформації та посилити систему епідеміологічного нагляду за ВІЛ в Україні.

Надання ефективних послуг із тестування на ВІЛ є ключовим елементом протидії епідемії ВІЛ-інфекції для зниження рівнів захворюваності та смертності, зумовлених ВІЛ/СНІДом, та обов'язковим компонентом громадського здоров'я, що забезпечує доступ до комплексних науково-обґрунтованих послуг із профілактики, лікування, догляду та підтримки у

зв'язку з ВІЛ. Національна стратегія тестування на ВІЛ в Україні на 2019–2030 роки спрямована на досягнення цілей Політичної декларації Генасамблеї ООН 2016 р. «Прискореними темпами до активізації боротьби з ВІЛ та припинення епідемії СНІДу до 2030 року», базується на загальноприйнятих світових рекомендаціях і враховує напрями реформування системи охорони здоров'я в Україні.

Узагальнюючи отримані дані, можна сказати, що на початковій стадії епідемії в Україні застосовувався ЕН першої генерації, який враховував в основному тільки біомедичні показники та був спрямований на вивчення поширеності ВІЛ серед населення в цілому.

ЕН другої генерації запроваджено у концентрованій стадії епідемії в країні та він включав такі компоненти, як проведення рутинного та дозорного ЕН за ВІЛ-інфекцією, ПСШ, моніторинг поведінки, моніторинг випадків ТБ. На цьому етапі ЕН було доповнено новими методами та інформацією, що підсилило його аналітичні можливості. Нагляд було зорієнтовано на групи підвищеного ризику щодо інфікування ВІЛ, введено класифікацію стадій епідемії, розширено обсяг даних (соціально-демографічні, епідеміологічні, поведінкові, а також, дані щодо супутніх інфекцій). Використання ЕН другого покоління надало можливість поглибленого розуміння та планування заходів з профілактики та лікування ВІЛ-інфекції, вивчення тенденцій поширення ВІЛ-інфекції/СНІДу в часі.

Використання ЕН третьої генерації покращує контроль за проявами епідемічного процесу. В рамках цього покоління ЕН здійснюється вивчення впливу АРТ на розвиток епідемії, моніторинг випадків смерті, розширюється моніторинг за індикаторами — нагляд за циркуляцією генетичних варіантів ВІЛ, прихильністю до АРТ, моніторинг індикаторів раннього попередження медикаментозної резистентності ВІЛ.

Висновки за розділом 1

Проведено огляд літературних джерел щодо молекулярної епідеміології ВІЛ-1, біологічних властивостей ВІЛ, основ АРТ, впливу різних факторів на

первинну та набуту резистентність ВІЛ. Характерними властивостями вірусу, що дозволяють йому швидко еволюціонувати та формувати високо гетерогенну популяцію, є його підвищена мутаційна активність, пов'язана з особливостями способу розмноження, коли в циклі реплікації використовується фермент зворотна транскриптаза, що не має механізму корекції власних помилок. Тому ВІЛ копіює свій генетичний матеріал із самою високою частотою мутацій, яка взагалі відома серед будь-яких організмів. Вказані особливості спричиняють високий ступінь генетичної мінливості, що призводить до появи великої кількості генетично різноманітних варіантів, які отримали назву «квазівиди».

Віруси імунодефіциту людини різних субтипів володіють різною здатністю формувати МР ВІЛ, тому вони можуть по-різному впливати на епідемічний процес ВІЛ-інфекції, сприяти поширенню первинної та набутої резистентності ВІЛ. Частота виникнення МР ВІЛ залежить від тривалості застосування АРТ в конкретному регіоні, кількості ВІЛ-інфікованих осіб, які отримують терапію, стандартизації схем терапії в країні, ефективності профілактичних програм.

На тлі терапії стійкість ВІЛ формується при субоптимальних (недостатніх) концентраціях АРВП у крові пацієнта, коли не вдається повністю пригнітити реплікацію вірусу.

У випадку з ВІЛ-інфекцією неможливо досягти повної ерадикації етіологічного збудника і поняття «АРТ» означає постійний (пожиттєвий) прийом пацієнтом призначених лікарем АРВП у відповідних дозах і за певною схемою лікування. Недостатня прихильність до АРТ (або порушення пацієнтом режиму прийому АРВП) призводить до відновлення інфекційного потенціалу, коли з епідеміологічної точки зору пацієнти знову стають джерелом ВІЛ-інфекції з можливістю передачі первинно стійких, резистентних до АРВП варіантів ВІЛ.

Представлена інформація свідчить про те, що заслуговує уваги дослідження біологічних властивостей ВІЛ, поширеності первинної та набутої

резистентності ВІЛ, встановлення причин, що сприяють формуванню стійкості ВІЛ до АРВП, пошуку шляхів мінімізації ризику розвитку резистентності ВІЛ в Україні.

Перелік публікацій за матеріалами розділу 1:

1. Профілактичні програми: досягнення і уроки в протидії епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу / А.М. Щербінська, Н.О. Бабій, М.Г. Люльчук, О.В. Молчанець, Н.Й. Потокій, Л.І. Гетьман, С.В. Антоненко. *Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби)*. 2014. № 1–2 (22). С. 4–8.
2. Епідемія ВІЛ/СНІДу в Україні та вплив людей, які вживають ін'єкційні наркотики на її розвиток / А.М. Щербінська, М.Г. Люльчук, Н.О. Бабій, Л.І. Гетьман, В.В. Кирпічова, Т.В. Гриценко. *Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби)*. 2017. № 3–4 (29). С. 28–32.
3. Вплив людей, які вживають ін'єкційні наркотики на розвиток епідемії ВІЛ/СНІДу в Україні / А.М. Щербінська, М.Г. Люльчук, Н.О. Бабій, В.В. Кирпічова, Л.І. Гетьман, Т.В. Гриценко, О.В. Молчанець. *Актуальна інфектологія*. 2018. Том 6. № 5. С. 234–239.
4. Щербинская А.М., Люльчук М.Г. Опыт оказания интегрированной помощи больным ВИЧ-инфекцией в Украине. *III конференция по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии: материалы конференции* (г. Москва, 28–30 октября 2009 г.). Москва, 2009. Т.1. С. 45.
5. Люльчук М.Г., Задорожная В.И., Щербинская А.М. Проблема резистентности ВИЧ в Украине. *Молекулярная диагностика – 2018: материалы Международной научно-практической конференции* (г. Минск, 27–28 сентября 2018 г.). Минск, 2018. С. 400.
6. Глобальні задачі в подоланні епідемії ВІЛ/СНІДу в контексті завдань лабораторної служби діагностики ВІЛ-інфекції в Україні / А.М. Щербінська, М.Г. Люльчук, Н.О. Бабій, В.В. Кирпічова. *Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна*

безпека: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та приуроченої до 25-річчя Національної академії медичних наук України (м. Київ, 11–12 жовтня 2018 р.). Київ, 2018. С. 191–193.

7. Котова Н.В., Бабій Н.О., Андріанова І.В., Люльчук М.Г., Рингач Н.О. Оцінювання сучасного стану ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-позитивними матерями: монографія. К.: ПЦ «Фоліант», 2013. 60 с.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основним напрямком дослідження було визначення субтипової структури ВІЛ, рівня первинної резистентності ВІЛ, частоти формування набутої резистентності ВІЛ на тлі прийому антиретровірусних препаратів, встановлення впливу міграційних процесів на популяцію ВІЛ в Україні, аналіз факторів, що можуть мати вплив на резистентність ВІЛ.

2.1 Матеріали дослідження

Обсяг проведених досліджень обумовлений завданнями цієї роботи. Кількісно він планувався з урахуванням необхідності отримання статистично вірогідних даних. Обсяг виконаних досліджень представлено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Обсяг проведених досліджень за період виконання роботи

№ п/п	Об'єкт/предмет вивчення	Кількість досліджень/обстежень	
		проаналізовано	у тому числі власні
1	2	3	4
1.	Інформаційні бюлетені «ВІЛ-інфекція в Україні» за 2000-2019 рр.	20	
2.	Медичні карти амбулаторного хворого (форма № 025/0); контрольні карти диспансерного хворого (форма № 030-5/0) для аналізу РПІ в 2016, 2018, 2019рр.	8956	
3.	Карти стаціонарних та амбулаторних хворих	676	
4.	Зразки лімфоцитів периферичної крові для визначення субтипової структури ВІЛ методом гетеродуплексного аналізу	163	85

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4
5.	Зразки сухої краплини крові (СКК) для визначення субтипової структури ВІЛ та рівня первинної резистентності ВІЛ методом секвенування геному ВІЛ	205	
6.	Зразки плазми крові для визначення субтипової структури ВІЛ та рівня первинної резистентності ВІЛ методом секвенування геному ВІЛ	64	10
7.	Зразки плазми крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів для виявлення рівня ВН ВІЛ методом ПЛР	1467	1467
8.	Зразки плазми крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів для визначення набутої резистентності ВІЛ до АРВІІ методом секвенування геному ВІЛ	1378	838
9.	Послідовності гену <i>pol</i> субтипу А ВІЛ-1 для філогеографічного аналізу	448	315
10.	Послідовності гену <i>pol</i> субтипу В ВІЛ-1 для філогенетичного аналізу	120	32

Плазма крові

Для одержання зразків плазми забір крові проводився в пробірці типу „Vacuette®” з 6% розчином ЕДТА з розрахунку 50 мкл ЕДТА на 1 мл крові. Закриті пробірки декілька разів перевертали для перемішування з антикоагулянтном, центрифугували 20 хвилин при швидкості ротора 3000 об./хв, після чого відбирали плазму у кількості не менше 1 мл окремими наконечниками з аерозольним бар’єром і переносили в одноразові стерильні пластикові пробірки типу «Eppendorf», об’ємом 1,5мл.

Зразки плазми крові зберігали при температурі – 70°C. Перед проведенням досліджень зразки розморожували і зберігали при температурі 2 – 8°C не довше 6 годин. Допускалося тільки одноразове заморожування – відтаювання зразків плазми.

Групи дослідження

Зразки периферичної крові ВІЛ-позитивних осіб отримували з клініки ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» та регіональних центрів профілактики та боротьби зі СНІДом МОЗ України.

В залежності від завдань досліджень формували наступні групи хворих.

Для виявлення мутацій гену *pol* ВІЛ-1, що зумовлюють стійкість до АРВ-препаратів, у пацієнтів, які не отримують антиретровірусну терапію, проаналізовано 172 історії хвороб ВІЛ-позитивних пацієнтів, мешканців різних областей України, які перебували на диспансерному обліку в клініці ДУ „ІЕІХ ім. Л.В. Громашевського НАМН України”. Відібрано дослідну групу із 30 осіб, які готувалися до АРВ-терапії. Визначено рівень вірусного навантаження ВІЛ у 30 зразках плазми крові ВІЛ-позитивних осіб до початку АРТ. Визначено мутації резистентності ВІЛ у 20 зразках крові від пацієнтів групи дослідження.

Для дослідження частоти виникнення мутацій резистентності ВІЛ-1, асоційованих зі стійкістю до антиретровірусних препаратів у пацієнтів, які отримують АРТ протягом 12 місяців, проаналізовано 676 історій хвороб ВІЛ-позитивних пацієнтів, які перебували на диспансерному обліку в центрах профілактики та боротьби зі СНІДом. Для встановлення вірусологічної ефективності АРТ (згідно клінічного протоколу, затвердженого Наказом МОЗ України №551 від 12.07.2010р), визначено рівень вірусного навантаження ВІЛ-1 в зразках плазми крові 457 ВІЛ-позитивних пацієнтів, які знаходились на АРТ протягом 6 місяців та у 158 зразках крові пацієнтів, які отримували АРТ впродовж 12 місяців. Проведено аналіз на наявність мутацій резистентності ВІЛ (секвенування) в 17 зразках крові ВІЛ-позитивних пацієнтів з вірусологічною неефективністю терапії, які знаходились на АРТ протягом не менше півроку та 2 зразки крові – від пацієнтів, які отримували АРТ 12 місяців.

З метою встановлення частоти виникнення мутацій ВІЛ-1, асоційованих зі стійкістю до антиретровірусних препаратів, у пацієнтів, які отримують АРТ протягом 24 місяців, проаналізовано 423 історій хвороб ВІЛ-позитивних пацієнтів, які перебували на диспансерному обліку в клініці ДУ „ІЕІХ ім. Л.В. Громашевського НАМН України”. Відібрано дослідну групу із 64 осіб, які отримували АРВ-терапію протягом 24 місяців. Згідно клінічного протоколу, затвердженого Наказом МОЗ України №551 від 12.07.2010р, протестовано 64 зразки крові пацієнтів, які отримували АРТ протягом 18 – 24 місяців на рівень вірусного навантаження ВІЛ. Визначено мутації резистентності ВІЛ у 2 зразках крові пацієнтів групи дослідження.

Для визначення субтипової структури ВІЛ, що циркулює в різних областях України, проаналізовано 132 зразки плазми та лімфоцитів крові ВІЛ-позитивних осіб, взятих на диспансерний облік в Одеському та Київському міських центрах СНІДу протягом 2000-2007 рр., які не отримували АРТ.

З метою виявлення субтипової структури ВІЛ, що циркулює в різних областях України, проаналізовано зразки плазми крові ВІЛ-позитивних осіб, взятих на диспансерний облік в регіональних центрах СНІДу.

Для визначення мутацій гену *pol* ВІЛ-1, що зумовлюють стійкість до АРВ-препаратів, у пацієнтів, які не отримують антиретровірусну терапію, проаналізовано 205 історій хвороб ВІЛ-позитивних пацієнтів, які перебували на диспансерному обліку в регіональних центрах профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗ України. У вказаних пацієнтів відібрано 205 зразків крові у вигляді сухої краплини крові (СКК) для секвенування геному ВІЛ. Зразки протестовані в лабораторії Монпельє (Франція). Співробітниками ДУ «ІЕІХ НАМНУ» здійснено науковий аналіз результатів секвенування геному ВІЛ.

Наукове дослідження відповідає положенням з питань медичної етики МОЗ України №281 від 01.11.2001 «Про створення комітетів із медичної етики у наукових установах НАМН України», етичними стандартами Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), відповідним положенням ВООЗ,

Міжнародної ради медичних наукових товариств, міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та Законом України (протокол засідання комісії з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» № 4 від 4 вересня 2020 р.).

2.2 Методи дослідження

2.2.1 Епідеміологічні методи

У роботі використано аналітичний прийом (когортне дослідження) епідеміологічного методу дослідження – для оцінки гіпотез про вплив факторів ризику (фактори, які збільшують ризик розвитку хвороби) і визначення науково-обґрунтованих напрямів профілактики.

2.2.1.1 Збір індикаторів раннього попередження (РП) стійкості ВІЛ до АРВ-препаратів

РП 1. Практика призначення АРТ (країни можуть розраховувати РП 1.1.а або 1.2.а, або обидва РП).

1.1.а. Відсоток пацієнтів, які починають АРТ у даному закладі протягом визначеного періоду часу, яким призначено схему АРТ першого ряду (або хто отримує АРВ-препарати в аптеках).

У чисельнику: кількість пацієнтів, які розпочали АРТ першого ряду протягом визначеного періоду часу.

У знаменнику: кількість пацієнтів, яким було призначено АРТ у даному закладі протягом визначеного періоду часу.

Цільовий показник: 100%.

1.2.а. Відсоток пацієнтів, яким було призначено відповідну схему АРТ протягом визначеного періоду часу (для одномоментного дослідження).

У чисельнику: кількість пацієнтів, які розпочали АРТ першого, другого ряду або резервну протягом визначеного періоду часу.

У знаменнику: кількість пацієнтів, яким було призначено АРТ першого, другого ряду або резервну у даному закладі протягом визначеного періоду часу.

Цільовий показник: 100%.

1.б. Відсоток пацієнтів, які отримують АРТ другого ряду у даному закладі протягом визначеного періоду часу (для одномоментних досліджень).

У чисельнику: кількість пацієнтів, які розпочали АРТ другого ряду протягом визначеного періоду часу.

У знаменнику: кількість пацієнтів, яким було призначено АРТ другого ряду у даному закладі протягом визначеного періоду часу.

Цільовий показник: 100%

Примітка: Індикатор 1.б повинен збиратися тільки в тому випадку, якщо не менше 10% пацієнтів в країні отримує АРТ другого ряду і, як мінімум, у 20% закладів країни є пацієнти, які отримують АРТ другого ряду.

РПІ 2. Пацієнти, втрачені для спостереження протягом перших 12 місяців АРТ.

2. Відсоток пацієнтів, які розпочали АРТ у даному закладі протягом визначеного періоду часу, які втрачені для наступного нагляду протягом 12 місяців після початку АРТ (для когортних досліджень).

У чисельнику: кількість пацієнтів, які розпочали АРТ, проте не зверталися у клініку протягом ≥ 90 днів після дати останнього візиту до лікаря і щодо цих пацієнтів немає інформації, що вони померли або їх переведено до іншого закладу.

У знаменнику: кількість пацієнтів, яким було призначено АРТ першого ряду у даному закладі протягом визначеного періоду часу.

Цільовий показник: $\leq 20\%$.

РПІ 3. Пацієнти, які отримують АРТ першого ряду через 12 місяців після початку лікування.

3.a. Відсоток пацієнтів, які розпочали АРТ у даному закладі протягом визначеного періоду часу, які продовжують отримувати відповідну схему АРТ першого ряду через 12 місяців лікування (для когортних досліджень).

У чисельнику: кількість пацієнтів, які через 12 місяців після початку АРТ продовжують отримувати відповідну схему АРТ першого ряду.

У знаменнику: кількість пацієнтів, яким було призначено АРТ першого ряду у даному закладі протягом визначеного періоду часу. Пацієнти, які померли, перервали АРТ, перейшли на АРТ другого ряду або були втрачені для спостереження, повинні бути включені до знаменника.

Цільовий показник: $\geq 70\%$.

3.b. Відсоток пацієнтів, які розпочали АРТ у даному закладі протягом визначеного періоду часу, продовжують отримувати АРТ через 12 місяців лікування і кому стартову схему АРТ було замінено протягом перших 12 місяців АРТ на іншу схему, яка вміщує другий клас препаратів (для одномоментних досліджень).

У чисельнику: кількість пацієнтів, які розпочали АРТ у даному закладі протягом визначеного періоду часу, продовжують отримувати АРТ через 12 місяців лікування і кому стартову схему АРТ було замінено протягом перших 12 місяців АРТ на іншу схему, яка вміщує другий клас препаратів.

У знаменнику: кількість пацієнтів, яким було призначено АРТ у даному закладі протягом визначеного періоду часу та які продовжують отримувати АРТ через 12 місяців після її початку.

РПІ 4. Своєчасне отримання АРВ-препаратів.

4.a. Відсоток пацієнтів, які отримували всі призначені їм антиретровірусні препарати своєчасно.

У чисельнику: кількість пацієнтів, які отримували всі призначені їм АРВ-препарати своєчасно.

У знаменнику: кількість пацієнтів, які отримували АРВ-препарати.

Цільовий показник: $\geq 90\%$.

Примітка: Пацієнти, які померли або переведені до першого отримання АРВ-препаратів після обраного місяця, виключаються і з чисельника, і з знаменника.

Пацієнти, які померли або були переведені між першим та другим отриманням АРВ-препаратів після обраного місяця, можуть бути класифіковані таким чи іншим чином в залежності від того, чи отримали вони перший раз препарати своєчасно.

4.б. Відсоток пацієнтів, які отримували всі призначені їм антиретровірусні препарати своєчасно протягом першого року АРТ або того моменту, коли вони були класифіковані як померлі, переведені на схему другого ряду, або такі, що перервали АРТ (для когортних досліджень).

У чисельнику: кількість пацієнтів, які отримували всі призначені їм антиретровірусні препарати своєчасно протягом першого року АРТ або того моменту, коли вони були класифіковані як померлі, переведені на схему другого ряду, або такі, що перервали АРТ.

У знаменнику: кількість пацієнтів, які розпочали АРТ першого ряду в даному закладі протягом визначеного періоду часу.

Цільовий показник: $\geq 90\%$.

Примітка: Пацієнти, які померли або переведені до іншого закладу до першого запланованого візиту після обраного місяця, виключаються і з чисельника, і з знаменника.

Пацієнти, які померли або були переведені до іншого закладу між першим та другим отриманням АРВ-препаратів після обраного місяця, можуть бути класифіковані таким чи іншим чином в залежності від того, чи здійснили вони перший візит своєчасно.

РПІ 5. Дотримання графіку відвідувань, пов'язаних з АРТ.

Країни повинні збирати індикатор 5а або 5б. Ці індикатори повинні бути відстежені тільки в тих країнах, де графік відвідувань складається заздалегідь, або використовуються фіксовані інтервали графіку відвідувань

(наприклад, кожні 28 днів), тобто коли «очікувані» дати відвідувань можна зареєструвати.

5.a. Відсоток пацієнтів, які отримували АРТ та які своєчасно дотримувалися графіку відвідувань (для одномоментних досліджень).

У чисельнику: кількість пацієнтів, які зробили два послідовних візитів у заклад своєчасно після обраного місяця.

У знаменнику: кількість пацієнтів, які відвідали заклад в обраний місяць.

Цільовий показник: $\geq 80\%$.

5б. Відсоток пацієнтів, які розпочали АРТ в даному закладі протягом визначеного періоду часу, своєчасно дотримувалися графіку відвідувань протягом перших 12 місяців АРТ (для когортних досліджень).

У чисельнику: кількість пацієнтів, які розпочали АРТ в даному закладі протягом визначеного періоду часу, своєчасно дотримувалися графіку відвідувань протягом 12 місяців отримання АРТ або до того моменту, коли вони були класифіковані як померлі, переведені на схему другого ряду, або перервали АРТ.

У знаменнику: кількість пацієнтів, які розпочали АРТ у даному закладі протягом визначеного періоду часу.

Цільовий показник: $\geq 80\%$.

РПШ 6. Безперервність забезпечення лікарськими препаратами.

Для оцінки безперервності забезпечення АРВ-препаратами можна збирати один або декілька з чотирьох індикаторів (РПШ 6.1.a, 6.2.a, бв, бс).

6.1.a. Відсоток пацієнтів, які отримували АРТ першого ряду, яким терапію за стартовою схемою було припинено або модифіковано, або не всі препарати були видані у зв'язку з їх відсутністю/дефіцитом. (для одномоментного дослідження).

У чисельнику: кількість пацієнтів, які отримують АРТ першого ряду, яким терапію за стартовою схемою було припинено, схему модифіковано, або

не всі препарати були видані у зв'язку з їх відсутністю/дефіцитом протягом визначеного періоду часу.

У знаменнику: кількість пацієнтів, які отримують АРТ першого ряду протягом визначеного періоду часу.

Цільовий показник: 0%.

6.2.а. Відсоток пацієнтів, які розпочали АРТ у даному закладі протягом визначеного періоду часу, у яких лікування за стартовою схемою було припинено, схему було модифіковано або не всі препарати схеми були видані протягом перших 12 місяців АРТ внаслідок їх відсутності/дефіциту (для когортних досліджень).

У чисельнику: кількість пацієнтів, які розпочали АРТ у даному закладі протягом визначеного періоду часу, у яких лікування за їх схемою було припинено, схему було модифіковано або не всі препарати були видані протягом перших 12 місяців АРТ у зв'язку з їх відсутністю або дефіцитом.

У знаменнику: кількість пацієнтів, які розпочали АРТ в даному закладі протягом визначеного періоду часу.

Цільовий показник: 0%.

6.в. Відсоток місяців протягом визначеного року, коли НЕ спостерігалось дефіциту АРВ-препаратів (для одномоментних досліджень).

У чисельнику: число місяців протягом визначеного року, коли не спостерігалось дефіциту будь-якого з АРВ-препаратів у даному закладі.

У знаменнику: 12 місяців.

Цільовий показник: 100%.

6.с. Максимальна тривалість періоду у визначеному році, коли не було у повному обсязі препаратів, які входять до схеми АРТ першого ряду (для одномоментних досліджень).

У чисельнику: максимальне число послідовних днів протягом визначеного року, коли спостерігався дефіцит одного або більше АРВ-препаратів першого ряду у даному закладі.

У знаменнику: 365 днів.

Цільовий показник: $\leq 2\%$

Факультативні додаткові індикатори.

Збір факультативних РПІ може бути актуальним у невеликій кількості країн.

Факультативний РПІ 7. Підрахунок таблеток або стандартний метод оцінки прихильності.

Примітка. Факультативні РПІ 7а і 7б слід використовувати тільки у тих закладах, де «фізичний» підрахунок таблеток або оцінка прихильності стандартним методом проводиться систематично у всіх пацієнтів, які отримують АРТ.

7а. Відсоток пацієнтів, які демонструють прихильність $\geq 90\%$, що розраховується шляхом підрахунку таблеток протягом визначеного періоду часу (для одномоментних досліджень).

У чисельнику: кількість пацієнтів, у яких шляхом підрахунку таблеток медичним працівником встановлено, що пацієнти прийняли не менш 90% кожного з АРВ-препаратів протягом визначеного періоду часу. (Необхідно підраховувати число таблеток кожного з АРВ-препаратів або кожної комбінації АРВ-препаратів).

У знаменнику: кількість пацієнтів, у яких рівень прихильності оцінювався шляхом підрахунку таблеток протягом визначеного періоду часу.

Цільовий показник: $\geq 80\%$.

7б. Відсоток пацієнтів, які демонструють прихильність $\geq 90\%$, розраховану за допомогою стандартного методу оцінки прихильності протягом визначеного періоду часу.

У чисельнику: кількість пацієнтів, у яких за допомогою стандартного методу оцінки прихильності встановлено, що вони прийняли не менш 90% кожного з АРВ-препаратів протягом визначеного періоду часу.

У знаменнику: кількість пацієнтів, у яких рівень прихильності оцінювався за допомогою стандартного методу оцінки прихильності протягом визначеного періоду часу.

Цільовий показник: $\geq 80\%$.

Факультативний показник РПІ 8. Зниження рівня вірусного навантаження ВІЛ через 12 місяців АРТ тільки першого ряду.

Цей факультативний РПІ 8 необхідно збирати у тих країнах, де визначення рівня вірусного навантаження ВІЛ проводиться в обов'язковому порядку через 12 місяців лікування всім пацієнтам, які отримують АРТ в $\geq 75\%$ закладів країни, що надають АРВ-терапію.

8.a. Відсоток пацієнтів, які розпочали АРТ у даному закладі протягом обраного періоду часу, у яких рівень вірусного навантаження складає < 1000 РНК-копій/мл через 12 місяців АРТ першого ряду (для когортних досліджень).

У чисельнику: кількість пацієнтів, які розпочали АРТ у даному закладі протягом обраного періоду часу, які ще отримують АРТ першого ряду через 12 місяців і у яких рівень вірусного навантаження ВІЛ не перевищує 1000 РНК-копій/мл.

У знаменнику: кількість пацієнтів, які розпочали АРТ у даному закладі протягом визначеного періоду часу, за винятком тих, хто помер або був переведений на схему другого ряду до моменту оцінки рівня вірусного навантаження ВІЛ через 12 місяців АРТ.

Цільовий показник: $\geq 70\%$.

Для кожного РПІ (за винятком РПІ бв і бс) число пацієнтів у знаменнику в ідеалі повинно складати ≥ 100 . Таким чином, необхідно вибирати такий період часу для збору РПІ, протягом якого у закладах АРВ-терапію отримувало б не менше 100 пацієнтів. Мінімальне число у знаменнику – не менше 30, за винятком закладів, де < 30 пацієнтів отримують АРТ протягом одного року.

В цілому, всі заклади країни повинні використовувати для знаменника один і той самий проміжок часу. Проте в країнах з великою кількістю маленьких закладів, де проводиться лікування незначного числа пацієнтів і де для отримання потрібної кількості пацієнтів у знаменнику знадобиться більш тривалий відрізок часу, можна визначити не більше двох періодів часу для

збору кожного РПІ, які будуть використовуватися «невеликими» та «великими» закладами відповідно. Критерії для визначення «невеликих» та «великих» закладів кожна країна відпрацьовує сама (за допомогою національної робочої групи з питань резистентності ВІЛ).

Для РПІ, у яких основою знаменника є когорта пацієнтів, що розпочали АРТ протягом визначеного періоду часу (РПІ 1.1.а, 2,3.4б, 5б, 6.2.а та факультативний РПІ8), обраний період для збору знаменника повинен гарантувати, що число пацієнтів у знаменнику буде ≥ 30 (тобто, протягом визначеного періоду часу як мінімум 30 пацієнтів закладу розпочали прийом АРТ).

Для одномоментних РПІ (до яких відносяться 1.2.а і 1б, а також факультативні РПІ 7а і 7б) період часу для збору індикатора повинен бути таким, щоб у знаменнику було не менше 30 пацієнтів.

Для РПІ 6.1.а, 6.в, 6с (безперервність забезпечення АРВ-препаратами), період для збору знаменника складає один календарний рік; для РПІ 4а (своєчасне отримання препаратів) і РПІ 5а (дотримання графіку відвідувань закладу) – один календарний місяць.

ВООЗ рекомендує збирати 6 основних та 2 факультативних індикатори. Цільові показники для всіх закладів країни повинні бути однаковими.

В дослідженнях щодо аналізу індикаторів раннього попередження медикаментозної резистентності ВІЛ 2017 року до цільової групи увійшли ВІЛ-інфіковані пацієнти, які з 01 січня 2014 року розпочали АРТ та не менш 15 місяців знаходилися на лікуванні. Аналізувалися дані історій хвороб. У якості джерел інформації використовувалися: медична карта амбулаторного хворого (форма № 025/0); контрольна карта диспансерного хворого (форма № 030-5/0); журнал обліку лікарських засобів, молочних сумішей у відділеннях і кабінетах лікувально-профілактичних закладів, що надають медичну допомогу ВІЛ-інфікованим (форма № 510-1/0).

Розмір вибірки для кожного закладу охорони здоров'я (ЗОЗ) залежав від кількості ВІЛ-інфікованих пацієнтів на АРТ в конкретному закладі та був

розрахований відповідно до керівних вказівок ВООЗ. Дані по дорослих пацієнтах та по дітях, які розпочали АРТ протягом 2014 року, вносилися в електронний документ, поки кожним ЗОЗ не накопичувалася кількість, необхідна для вибірки (в центрах СНІДу з великою диспансерною групою до вибірки було включено дані історій хвороб пацієнтів, які розпочали АРТ протягом перших кількох місяців 2014 року, в центрах з відносно малою диспансерною групою для отримання вибірки необхідно було ввести дані майже всіх ВІЛ-інфікованих осіб, які розпочали лікування протягом всього 2014 року).

Загалом в 22-х центрах СНІДу в 2017 році було проаналізовано 2899 історій хвороб ВІЛ-позитивних пацієнтів: 2804 дорослих осіб та 95 дітей.

В рамках дослідження проведено збір 5 РПІ, рекомендованих ВООЗ (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Перелік рекомендованих РПІ в 2012-2016 роках

Назва індикатору раннього попередження (РПІ)	Визначення РПІ	Складові розрахунків кольорових показників РПІ (Чисельник/Знаменник)	Значення кольорових показників
1	2	3	4
РПІ 1. Своєчасне отримання АРВ-препаратів	Відсоток пацієнтів цільової групи (дорослих та дітей), які отримували АРВ-препарати своєчасно або із запізненням не більше двох днів	Чисельник: Кількість пацієнтів, які своєчасно отримували АРВ-препарати при першому візиті після отримання препаратів базової лінії. Знаменник: кількість пацієнтів, які приймали АРТ у зазначений період після початку дати збору РПІ.	Зелений:> 90% Бурштиновий: 80% -90% Червоний: <80%
РПІ 2. Утримання пацієнта під наглядом	Відсоток пацієнтів цільової групи (дорослих та дітей), у відношенні яких відомо, що вони живі та отримують АРТ протягом 12 місяців після початку лікування	Чисельник: Кількість дорослих і дітей, у відношенні яких було відомо, що вони живі і продовжують АРТ через 12 місяців після початку лікування. Знаменник: Загальне число дорослих і дітей, які почали АРТ, в тому числі тих, хто помер після початку терапії, і тих, хто припинив терапію, а також тих, хто реєструється як втрачені для подальшого спостереження до строку 12місяців з початку АРТ.	Зелений:> 85% Бурштиновий: 75% -85% Червоний: <75%

Продовження таблиці 2.2

1	2	3	4
РПІ 3. Безперервність поставок антиретровірусних препаратів	Відсоток місяців у вибраному проміжку часу, протягом якого не було дефіциту АРВ-препаратів	Чисельник: кількість місяців в зазначеному році, коли не було дефіциту запасів АРВ-препаратів, які зазвичай використовуються в даному закладі. Знаменник: 12 місяців.	Зелений: 100% Червоний: <100%
РПІ 4. Практика призначення в закладі моно- або бітерапії	Відсоток пацієнтів цільової групи (дорослих та дітей), які отримували АРТ у вигляді одного або двох АРВ-препаратів	Чисельник: Кількість пацієнтів, в яких схема АРТ складалася з одного або двох АРВ-препаратів. Знаменник: кількість пацієнтів, які приймали АРТ у зазначений період після початку дати збору РПІ.	Зелений: 0% Червоний: > 0% і
РПІ 5. Вірусна супресія	Відсоток дорослих пацієнтів цільової групи, які через 12 місяців АРТ мали рівень вірусного навантаження <1000 РНК-копій/мл	Чисельник: Кількість пацієнтів, які через 12 місяців АРТ мали вірусного навантаження <1000 РНК-копій/мл. Знаменник: кількість пацієнтів, які приймали АРТ у зазначений період після початку дати збору РПІ.	Зелений: >85%; Жовтий: 70% - 85%; Червоний: <70%

Кожний з РПІ мав цільовий показник, якого необхідно було досягти. Проблеми з досягненням рівня цільового показника по РПІ можуть означати, що закладам необхідна більш широка підтримка у вигляді додаткових ресурсів, навчання персоналу, збільшення кількості співробітників тощо.

Ефективність програми АРТ (продуктивність роботи закладів) була оцінена за допомогою системи показників чотирьох кольорів: зеленого («відмінна» продуктивність), бурштинового («помірна» продуктивність), червоного («низька» продуктивність). Цільовим показником для кожного РПІ був індикатор зеленого кольору.

Для збору РПІ 3 використовувалися дані щодо наявності кожного з АРВ-препаратів протягом 12 календарних місяців 2015 року. Якщо АРВ-препарат

був відсутній в регіональному центрі СНІДу в будь-який місяць протягом 2015 року, то даний заклад був визнаний таким, що має дефіцит запасів антиретровірусних препаратів.

Для збору даних по РПІ 2 (утримання пацієнта під наглядом) для кожного ЗОЗ були взяті показники, які розраховувалися відповідно до звіту GARPR / PEPFAR.

В 2017 році перелік рекомендованих індикаторів ВООЗ змінився. В рамках досліджень 2018 року проведено збір 7 (6 обов'язкових та 1 факультативний) РПІ, рекомендованих ВООЗ (таблиця 2.3).

Таблиця 2.3

Перелік рекомендованих РПІ в 2017-2019 роках

Назва індикатору раннього попередження (РПІ)	Визначення РПІ	Складові розрахунків кольорових показників (Чисельник / Знаменник)	Значення кольорових показників
1	2	3	4
РПІ 1. Своєчасність отримання АРВП	Відсоток дорослих пацієнтів, які отримували АРВП своєчасно, або із запізненням не більше двох днів	Чисельник: кількість дорослих пацієнтів, які своєчасно отримували АРВП при першому візиті після отримання препаратів базової лінії Знаменник: кількість дорослих пацієнтів, які отримували АРВП у зазначений період після початку дати збору РПІ	<u>Рекомендований цільовий показник:</u> >90% Зелений: >90% Жовтий: 80% - 90% Червоний: <80%
РПІ 2. Утримання пацієнта під наглядом після 12 місяців АРТ	Відсоток дорослих пацієнтів, у відношенні яких відомо, що вони живі та отримують АРТ протягом 12 місяців після початку лікування	Чисельник: Кількість дорослих пацієнтів, у відношенні яких відомо, що вони живі і продовжують АРТ через 12 місяців після початку лікування Знаменник: Загальна кількість дорослих пацієнтів, які почали АРТ за звітний період, в тому числі тих, хто помер після початку терапії, і тих, хто припинив терапію, а також тих, хто реєструються як втрачені для подальшого спостереження до строку 12місяців з початку АРТ	<u>Рекомендований цільовий показник:</u> >85% Зелений: >85% Жовтий: 75% - 85% Червоний: <75%

Продовження таблиці 2.3

1	2	3	4
РПІ 3. Безперервність постачання АРВП	Відсоток місяців у вибраному проміжку часу, коли був дефіцит АРВП.	Чисельник: число місяців в зазначеному році, коли був дефіцит запасів АРВП, що зазвичай використовуються в даному закладі Знаменник: 12 місяців	<u>Рекомендований цільовий показник: 0%</u> Зелений: 0% Червоний: >0%
РПІ 4. Вірусна супресія – пригнічення вірусного навантаження через 12 місяців АРТ	Відсоток дорослих пацієнтів, які через 12 місяців АРТ мали рівень вірусного навантаження менше 1000 РНК-копій/мл	Чисельник: Кількість дорослих пацієнтів, які через 12 місяців АРТ мали рівень вірусного навантаження <1000 РНК-копій/мл Знаменник: Кількість дорослих пацієнтів, яких через 12 ± 3 місяців після початку АРТ було обстежено на рівень ВН ВІЛ	<u>Рекомендований цільовий показник: >90%</u> Зелений: >90% Жовтий: 80% - 90% Червоний: <80%
РПІ 5. Обстеження пацієнтів на рівень ВН ВІЛ	Відсоток дорослих пацієнтів, яких обстежено на рівень ВН ВІЛ через 12 місяців АРТ	Чисельник: Кількість дорослих пацієнтів, яких через 12 ± 3 місяців після початку АРТ було обстежено на рівень ВН ВІЛ Знаменник: Кількість дорослих пацієнтів, які згідно національних рекомендацій мали бути обстежені на рівень ВН ВІЛ через 12 ± 3 місяців після початку АРТ	<u>Рекомендований цільовий показник: ≥ 70%</u> Зелений: ≥ 70% Червоний: <70%
РПІ 6. Своєчасне переключення пацієнтів на схеми АРТ другого ряду	Відсоток дорослих пацієнтів із підтвердженою вірусологічною неефективністю лікування, яких вчасно переведено на схеми АРТ другого ряду	Чисельник: Кількість дорослих пацієнтів, яких переведено на схеми АРТ другого ряду протягом 90 днів з дати отримання повторного тесту на рівень ВН ВІЛ, що підтвердив наявність вірусологічної неефективності АРТ (ВН ≥ 1000 РНК-копій/мл) Знаменник: Кількість дорослих пацієнтів з підтвердженою вірусологічною неефективністю АРТ (ВН ≥ 1000 РНК-копій/мл)	<u>Рекомендований цільовий показник: 100%</u> Зелений: 100% Червоний: <100%

Продовження таблиці 2.3

1	2	3	4
РПІ 7. Випадіння пацієнтів з-під нагляду	Відсоток дорослих пацієнтів, які випали з-під нагляду протягом 12 місяців після початку АРТ	Чисельник: Кількість дорослих пацієнтів, які розпочали АРТ в даному ЗОЗ та випали з-під нагляду протягом 12 місяців після початку АРТ Знаменник: Кількість дорослих пацієнтів, які розпочали АРТ протягом 12 місяців з початку АРТ	<u>Рекомендований цільовий показник:</u> < 15% Зелений: <15% Жовтий: 15% - 25% Червоний: >25%

Для аналізу РПІ 1, РПІ 2, РПІ 4, РПІ 5, РПІ 6, РПІ 7 збиралися дані 2016–2017 років, для РПІ 3 - 2017 року. Якщо АРВП був відсутній в ЗОЗ в будь-який місяць протягом 2017 року, то даний заклад був визнаний таким, що має дефіцит запасів АРВ-препаратів.

2.2.2 Молекулярно-генетичні методи

2.2.2.1 Метод кількісного визначення РНК вірусу імунодефіциту людини 1 типу в режимі „реального часу”

Дослідження проводилися дисертантом особисто в лабораторії молекулярної вірусології ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України».

Визначення рівня вірусного навантаження за кількістю РНК-копій ВІЛ-1 в 1 мл плазми крові проводили методом зворотної транскрипції (ЗТ) і полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням комерційних тест-систем „RealTime HIV-1”(Abbott) [381, 382]. Специфічність зазначеної тест-системи складає більше 99,5%. Аналітична чутливість: верхня межа концентрації РНК ВІЛ-1, що визначається тест-системою „RealTime HIV-1” – 10 млн. копій/мл, нижня межа значень еквівалентна межах детекції 40 копій/мл – при використанні 1 мл зразку плазми; 75 копій/мл – 0,5 мл плазми, 150 копій/мл – 0,2 мл зразку.

В процесі пробопідготовки до кожного досліджуваного зразка вносили внутрішній контрольний зразок(послідовність РНК, не споріднена з РНК ВІЛ-1, яка дозволяє спостерігати за правильністю проходження процесу ЗТ-ПЛР).

Процедура аналізу включає наступні етапи: виділення РНК із зразків плазми ВІЛ-позитивних осіб, зворотна транскрипція і ампліфікація кДНК ВІЛ-1 та детекція продуктів ампліфікації в режимі реального часу. В кожную постановку включали наступні контролю:

- негативний контроль (плазма крові людини, що не містить HBsAg, РНК ВІЛ, РНК ВГС, антитіл до ВІЛ1/2, антитіл до ВГС);
- слабопозитивний контроль (плазма крові людини, що містить неінфекційну РНК ВІЛ і не містить HBsAg, РНК ВГС, антитіл до ВІЛ1/2, антитіл до ВГС);
- виражено позитивний контроль (плазма крові людини, що містить неінфекційну РНК ВІЛ і не містить HBsAg, РНК ВГС, антитіл до ВІЛ1/2, антитіл до ВГС);

Лізис лімфоцитів відбувався після внесення досліджуваних зразків плазми в пробірки з лізуючим реагентом, куди попередньо додавали внутрішній контрольний зразок. В розчин вносили магнітні мікрочасточки, на яких за рахунок різниці зарядів сорбувалася РНК. Після цього РНК відмивалася від домішок за допомогою розчину для відмивання і звільнялася з магнітних мікрочасточок буфером для елюції. Отриманий розчин РНК ВІЛ використовували для проведення зворотної транскрипції, з метою отримання кДНК ВІЛ та подальшої її ампліфікації. Ці етапи дослідження здійснювали на ампліфікаторі «Abbott *m2000rt*».

Для проведення зворотної транскрипції та ампліфікації готували суміш необхідних реагентів (термостабільна ДНК-полімераза, яка має активність зворотної транскриптази, активуючий реагент та олігонуклеотиди, які приєднуються до 5'-кінця кДНК ВІЛ-1) і вносили необхідну її кількість в лунки 96-лункового оптичного планшета. Після цього в кожную лунку додавали

розчин, що містив РНК, виділену із зразків плазми крові та контрольних реагентів на попередньому етапі роботи. Планшет переносили в апарат «Abbott *m2000rt*», вибирали варіант аналізу, що відповідає об'єму досліджуваного зразка, і запускали програму.

Кількість РНК ВІЛ-1 визначалася в кожному циклі ампліфікації за допомогою флуоресцентних міток (олігонуклеотидних проб), які ковалентно приєднувались до 5'-кінця кДНК ВІЛ. До того часу, поки проба певним чином не зв'яжеться з ампліфікованим продуктом, вона не генерує флуоресцентний сигнал. Інтенсивність флуоресценції, яку визначає прилад, пропорційна концентрації РНК ВІЛ-1 у досліджуваному зразку крові. Концентрація РНК ВІЛ-1 в зразках та контролях обчислювалася за допомогою калібрувальної кривої. Результати дослідження враховувались в РНК-копіях/мл.

2.2.2.2 Генотипування вірусу імунодефіциту людини (гетеродуплексний аналіз)

Дослідження проводили в рамках наукового співробітництва між ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», Українським центром профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗ України, та Американським військово-медичним об'єднанням NAMRU-3 (Naval American Medical Research Unit, м. Каїр, Єгипет).

Генотипування ВІЛ-1 проводили за допомогою методу порівняльного аналізу електрофоретичної рухомості гетеродуплексів (method of gag/env heteroduplex mobility assay - НМА) [383-386]. Специфічні фрагменти ДНК ВІЛ-1 для гетеродуплексного аналізу синтезували за допомогою ПЛР.

Виділення ДНК проводилось з лімфоцитів периферичної крові, з використанням тест-систем «Qiagen Blood DNA Mini kit» (Qiagen Inc., CA), за методикою виробника. Ампліфікацію здійснювали за допомогою Nested-ПЛР, тобто послідовно проводили два раунди ампліфікації. В першому раунді використовували пару праймерів ED5/ED12, що розміщена в регіоні V1-V5 gp 120 в позиції 6436-7690, розмір ампліфікованого фрагменту складав 1200 пар

нуклеотидів. Для другого раунду ПЛР використовували пару праймерів ES7/ES8, що розташована в V3-V5 регіоні gr 120 в позиції 6881-7526; розмір фрагменту складав 700 пар нуклеотидів.

Панель порівняння складалась з 22 відомих генотипів ВІЛ-1. Для цього були відібрані наступні ізоляти: субтипу А (Q2317 з Кенії та UG037 з Уганди, 1990-1992), субтипу В (MC і WR27 з Сполучених Штаті Америки, 1986-1988), субтипу С (C2220 з Ефіопії, 1986), субтипу D (ELI, NDK із Заїра, 1986-1989), субтипу Е (TH22, TH06 з Таїланду, 1990), субтипу F (BZ162, BZ163 з Бразилії, 1990-1992), субтипу G (UG3 з Уганди, RU131 з Росії, 1997), субтипу J (SE9173-3 з Конго, 1993), та CRF03_AB (KAL153 з Росії, 1997).

Отримані фрагменти були проаналізовані за допомогою електрофорезу в 5% поліакриламідному гелі. Оцінку результатів проводили шляхом порівняння електрофоретичної рухомості гетеродуплексів, отриманих після віджигу аналізованих зразків, та стандартних продуктів ПЛР ВІЛ-1 субтипів А-Н. Збільшення рухомості гетеродуплексів корелювало зі ступенем гомології між досліджуваними зразками та стандартом певного субтипу ВІЛ-1.

2.2.2.3. Метод секвенування геному ВІЛ-1

Дослідження проводили в рамках наукового співробітництва між ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» та ФДУ «НДІ вірусології ім. Д.І. Івановського» (м. Москва, Росія), а також в рамках наукового співробітництва між ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» та ДУ «Український центр контролю за соцхворобами МОЗ України». Секвенування геному ВІЛ здійснювалося дисертантом особисто.

Методом секвенування [387, 388] визначали послідовність нуклеотидів гену *pol* ВІЛ-1 в ділянках, які кодують протеазу (кодони 1 – 99) та зворотну транскриптазу (кодони 1 – 335).

Дослідження проводили з використанням зареєстрованої в Україні тест-системи «ViroSeq™ Genotyping System v.2.1» (фірма Abbott, США) згідно з інструкцією виробника.

Аналіз нуклеотидної послідовності ВІЛ-1 складався з наступних етапів:

- Виділення тотальної РНК методом осадження ізопропанолом: центрифугування плазми крові при 22000 об./хв. протягом 1 год. при 2-8°C; додавання лізуючого буферу з гуанідинтіоціанатом; додавання 100% ізопропанолу, центрифугування при 15000 об./хв. протягом 15 хв. при кімнатній температурі; додавання 70% етанолу, центрифугування при 15000 об./хв. протягом 5 хв. при кімнатній температурі, аспірація РНК та розведення її ділюентом;

- Етап зворотної транскрипції отриманої РНК на кДНК за допомогою ферменту зворотної транскриптази (Recombinant Murine Leukemia Virus Reverse Transcriptase, MuLV Reverse Transcriptase);

- Ампліфікація цільового фрагменту ВІЛ-1 за допомогою ферменту полімерази «AmpliTaq Gold® DNA Polymerase» та специфічних праймерів на ампліфікаторі «2700 Thermal cycler», фірми Applied BioSystems, США. На даному етапі синтезується фрагмент ДНК, довжиною 1,8 kb, що включає весь ген протеази та дві третини гену зворотної транскриптази ВІЛ-1;

- Очистка та визначення концентрації отриманого продукту ампліфікації за допомогою горизонтального електрофорезу ДНК в агарозному гелі з використанням маркера молекулярної ваги ДНК (2 нг, 1,2 нг, 0,8 нг);

- Ампліфікація 7 цільових фрагментів із термінаторами «BigDye® Terminators» на ампліфікаторі «2700 Thermal cycler», фірми Applied BioSystems, США;

- Очистка отриманого продукту ампліфікації за допомогою розчину 70% ізопропанолу;

- Визначення нуклеотидної послідовності отриманого ДНК продукту за допомогою генетичного аналізатору «3100 Genetic Analyzer» (Applied BioSystems, США);

- Отримання консенсусної послідовності розміром 1,3 kb, за допомогою програми ViroSeq Genotyping System Software v.2.6;

- Для повного аналізу мутацій та визначення їх зв'язку із розвитком резистентності консенсусні послідовності досліджували, використовуючи кілька різних алгоритмів: GRADE - 4/2007, ANRS - 07/2006, HIVDB_4.3.0.2 та REGA_V7.1.1 (http://www.hiv_ade.de/grade/deployed/grade.pl?program=hivalg) та програмне забезпечення ViroSeq Genotyping System Software v.2.6. Отримані послідовності для цього порівнювали із референсним штамом ВІЛ-1 НХВ-2.

2.2.3 Біоінформативні методи

2.2.3.1 Філогенетичний та філогеографічний аналіз

Нами було проаналізовано 448 генетичних послідовностей ВІЛ-1, отриманих у 2012-2015 роках від пацієнтів з 24 українських регіональних центрів СНІДу. В аналізі використовувалися всі наявні високоякісні (<5% неоднозначних нуклеотидів) зразки підтипу А (n = 427).

Послідовності вирівнювалися із застосуванням програмного забезпечення MEGA 7.0 [389], потім вирівнювання редагувалися вручну, з видаленням 43 позиції кодону, пов'язаної зі стійкістю до лікарського засобу [390]. Остаточне вирівнювання складалося з 866 кодонів, які відповідають 2253 - 3216 положенням НХВ2 референсної послідовності ВІЛ (ген *pol*). Для ідентифікації підтипів і рекомбінантних послідовностей використовувалися інструменти REGAv3 [391] та COMET [392].

Щоб дослідити положення 427 послідовностей з української бази даних ВІЛ в епідемії глобального субтипу А, за допомогою Clustal W наші послідовності були об'єднані з глобальним репрезентативним підтипом набору

даних, який складався з 2199 послідовностей [393]. Потім за допомогою RAxML було реконструйовано філогенетичне дерево максимальної правдоподібності (ML) з 2626 послідовностями (427 українських і 2199 еталонних) [394], щоб перевірити положення наших послідовностей в межах різноманітності глобального підтипу А. Для подальшого аналізу ми відібрали 36 референс-послідовностей ВІЛ-1 підтипу А, отриманих у 1987-2013 рр., загально доступних з бази даних Los Alamos для поліпшення калібрування молекулярних годин. Послідовності були обрані для забезпечення збалансованого географічного та часового представлення. За допомогою RAxML було побудовано дерево ML з 427 українських та 36 еталонних послідовностей.

Проведено аналіз молекулярних годин і дискретних ознак у BEASTv1.8.4 [395] з використанням загальної часової оборотної моделі заміщення нуклеотидів з гамма-розподіленою зміною швидкості між сайтами. Нами застосовано логарифмічну некорельовану розслаблену модель тактової частоти, щоб врахувати неоднорідність швидкості серед вірусних ліній [396]. Аналіз проводили до 200000000 поколінь (віджиг 30 000 000) до отримання відповідного змішування та конвергенції зразку Монте-Карло з ланцюга Маркова в розподілі задньої мети (ефективний розмір вибірки > 150). Використано LogCombiner [397] для підсекції розподілу заднього дерева. Отриманий емпіричний розподіл дерев (N = 1700 дерев) було використано в подальшому філогеографічному аналізі після того, як еталонні послідовності були скорочені за допомогою RAUP [398]. Дерево максимального рівня довіри для українського набору даних було реконструйовано в TreeAnnotator.

Для філогеографічного аналізу дискретної ознаки 427 українських послідовностей згруповано з 24 різних адміністративних областей у 7 географічних локацій. Це групування дозволяє мінімізувати надмірну параметризацію моделі та забезпечити, щоб кожне географічне розташування мало щонайменше 10 нуклеотидних послідовностей.

Нами проведено дискретний філогеографічний аналіз з надійним методом підрахунку, що реалізується в BEAST, з використанням емпіричного розподілу дерев, як описано раніше [399-402]. Такий підхід дозволяє отримати очікувану кількість вірусних міграцій для кожної локації на основі відгалужень. Процес обміну локаціями у всьому філогенезі оцінювали з використанням асиметричних (не оборотних) дискретних ланцюгів Маркова, які кількісно визначали експортні та імпортні рухи вірусної лінії для кожного місця розташування. Було оцінено потік генів вірусу як кількість міграційних подій, тобто кількість рухів вірусної лінії з однієї локації до іншої.

На першому етапі аналізу ми включили повний український набір даних ($n = 427$). У спробі пояснити зміщення, яке може виникнути в результаті нерівномірного розподілу послідовностей на кожну локацію, ми провели додаткові аналізи зі зменшеною кількістю послідовностей. Зокрема, ми провели 10 повторних аналізів, де було зменшено кількість послідовностей у кожному місці до третього найменшого числа у наборі даних ($n = 57$ для Центру, Сходу, Києва, Одеси та Півдня, $n = 10$ для Криму та $n = 22$ для Заходу). Для кожного з цих аналізів ми випадковим чином вибрали різні підмножини послідовностей для кожного місця розташування, з однаковим $n = 314$ для кожної підмножини.

Щоб перевірити зміни в потоці генів вірусу, які можуть бути пов'язані з військовим конфліктом на Сході, або будь-якими ефектами, пов'язаними з Майданом, ми застосували моделі з тимчасовими залежностями від швидкості переходу, тобто “епохальний аналіз”, як зазначено в BEAST [403]. Зокрема, ми порівнювали модель «єдиної епохи» (в якій парні швидкості руху ліній залишалися незмінними між 2012-2015 роками) з моделлю «дві епохи» (в якій парні швидкості руху ліній можуть бути різними до і після початку конфлікту у 2013 році). Такий підхід дозволяє відстежити зміну потоку вірусної лінії після зазначеного періоду часу. Для моделі «двох епох» 2013 рік був обраний як час переходу між двома епохами. Для цього аналізу ми об'єднали послідовності в 2 місцях: Схід (Донецьк і Луганськ) і Інше (всі інші локації).

Ми створили 10 підпроб, відібравши кількість послідовностей у розташуванні «Інше», щоб збалансувати кількість послідовностей на Сході. Для вибору моделі, яка відповідає найкращим даним, ми використовували оцінку шляхів вибірки (PS) [404] та степінг-дискретизації (SS) [405] ML. Результати епохального аналізу показали, що модель «двох епох» краще вписується в дані, ніж модель «єдиної епохи». Цей результат був послідовним для всіх 10 повторюваних наборів даних, що генеруються випадковою підпрограмою.

2.2.4 Статистичні методи

Отримані результати досліджень були систематизовані, узагальнені та викладені у вигляді таблиць та кругових діаграм [406].

Для отриманих в результаті дослідження показників визначали середню арифметичну величину за формулою :

$$X = \frac{\sum x}{n} \quad (1.1)$$

де X - середнє арифметичне величини, $\sum x$ – значення суми однорідних величин, n – число однорідних варіантів.

Для оцінки вірогідності середніх величин визначали середнє квадратичне відхилення та середню похибку, яка показує межі коливань розмірів обчисленої середньої величини під дією випадкових чинників. Середнє квадратичне відхилення обчислювали за формулою:

$$\sigma = \pm \sqrt{(\sum (x - X)^2 / (n - 1))}, \text{ де } (1.2)$$

σ – середнє квадратичне відхилення;

x – значення кожної конкретної варіанти ряду;

X – середня арифметична величина;

n – число спостережень або членів варіаційного ряду. Для великого варіаційного ряду ($n > 30$) замість $(n - 1)$ у вищенаведену формулу підставляли n .

Середню похибку абсолютних величин обчислювали за формулою:

$$m_x = \sigma / \sqrt{(n-1)} \text{ (при } n < 30) \text{ та } m_x = \sigma / \sqrt{n} \text{ (при } n > 30), \text{ де (1.3)}$$

σ – середнє квадратичне відхилення;

n – число спостережень або членів варіаційного ряду.

Середню похибку відносних величин обчислювали за формулою:

$$m_p = \sqrt{Pq/n}, \text{ де (1.4)}$$

m_p – середня похибка показника;

P – відносний показник;

q – величина, зворотна до показника, тобто вірогідність того, що явище не буде зареєстроване.

n – число спостережень у вибірковій сукупності. При малому числі спостережень у формулу замість n підставляють $(n - 1)$.

Для вирішення питання про ступінь достовірності отриманого показника визначали коефіцієнт вірогідності t (коефіцієнт Стьюдента) який визначали за формулою:

$$t = \frac{P}{m}, \text{ де (1.5)}$$

t – Коефіцієнт вірогідності;

P – відносний показник, %;

m – Середня похибка показника.

За значенням коефіцієнта вірогідності визначали ступінь вірогідності отриманого показника. Показник вважали вірогідним, якщо $t \geq 2$, тобто, ступінь його вірогідності становить або перевищує 95%.

Для оцінки суттєвості різниці між двома відносними показниками підраховували коефіцієнт вірогідності t за наступною формулою:

$$t = (P_1 - P_2) / \sqrt{(m_1^2 + m_2^2)}, \text{ де (1.6)}$$

P_1 та P_2 – відносні чи середні величини показників;

m_1 та m_2 – середні похибки показників.

Різницю між двома показниками вважали суттєвою (статистично вагомою) при $t > 2$.

2.2.4.1 Кореляційний аналіз Спірмена

Нами проведено кореляційний аналіз Спірмена для перевірки співвідношення чисельності експортних та імпорتنих подій міграції вірусної лінії з деякими поведінковими та епідеміологічними характеристиками локацій. Проведено два окремих аналізи кореляції для індивідуального вивчення факторів, пов'язаних з кількістю подій експорту та імпорту. Всі р-значення для кореляційних аналізів були скореговані для множинних порівнянь з використанням методу помилкового виявлення [407].

Для кожного розташування враховано наступне:

- 1) Сума експортних подій міграції вірусної лінії від місця розташування до всіх інших місць. Наприклад, сума експортних подій міграції вірусної лінії для Києва дорівнює усім міграційним подіям з Києва в будь-яке інше місто.
- 2) Сума імпорتنих подій міграції вірусної лінії від місця розташування до всіх інших місць. Наприклад, сума імпорту вірусних ліній міграції для Києва дорівнює сумі всіх міграційних подій до Києва з будь-якого іншого міста.

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА СУБТИПОВОЇ СТРУКТУРИ ПОПУЛЯЦІЇ ВІЛ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В УКРАЇНІ

3.1 Субтипова структура популяції ВІЛ-1 до впровадження АРТ в Україні

З метою дослідження розбіжностей в межах субтипу та між субтипами ВІЛ в 163 зразках методом секвенування визначали послідовність нуклеотидів гену *pol* ВІЛ-1 в ділянках, які кодують протеазу (кодони 1 – 99) та зворотну транскриптазу (кодони 1 – 335). Досліджували зразки плазми крові від ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які не отримували терапію та знаходилися під диспансерним наглядом в Кримському республіканському, Донецькому, Полтавському, Одеському, Миколаївському обласних та Київському міському центрах профілактики та боротьби зі СНІДом.

Філогенетичний аналіз гену *pol* досліджуваних зразків ВІЛ-1 показав, що 73 (65,7%) з них відносились до субтипу А, 33 (29,7%) до субтипу В, 3 (2,8%) до субтипу С, 1 (0,9%) до субтипу D. Один зразок було ідентифіковано як рекомбінант А/В (0,9%) (рис. 3.1).

Дві третини зразків ізолятів субтипу А ВІЛ-1 з Одеської області утворювали кластер, близький до референсного штаму субтипу А 97BL006, який було виділено в Республіці Білорусь. Генетичні розбіжності виділених ізолятів в межах цього субтипу були надзвичайно низькі (рис.3.2).

Ізоляти субтипу В поділялись на два головних кластери: один мав спорідненість з субтипом В, найбільш розповсюдженим у світі, другий - формувал окремий, більш віддалений кластер.

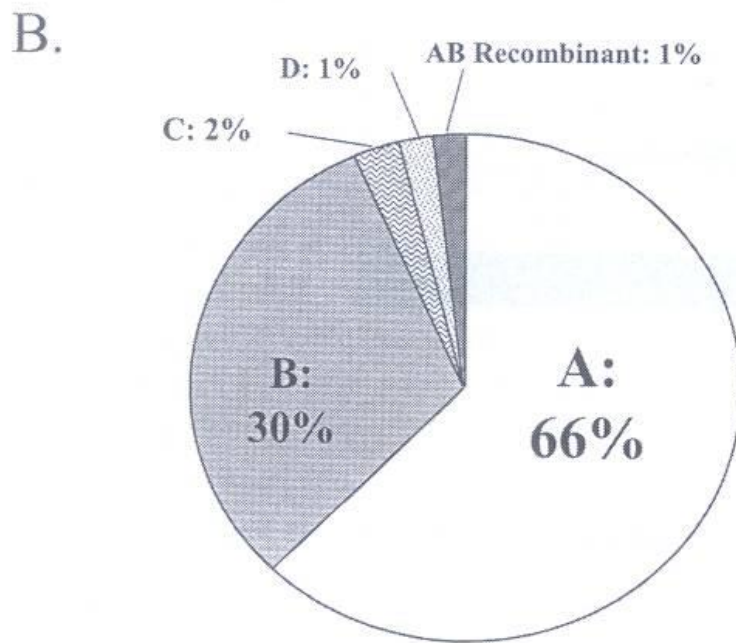


Рис. 3.1 Субтипова структура популяції ВІЛ-1, що циркулювала в Україні в 2001-2003 роках

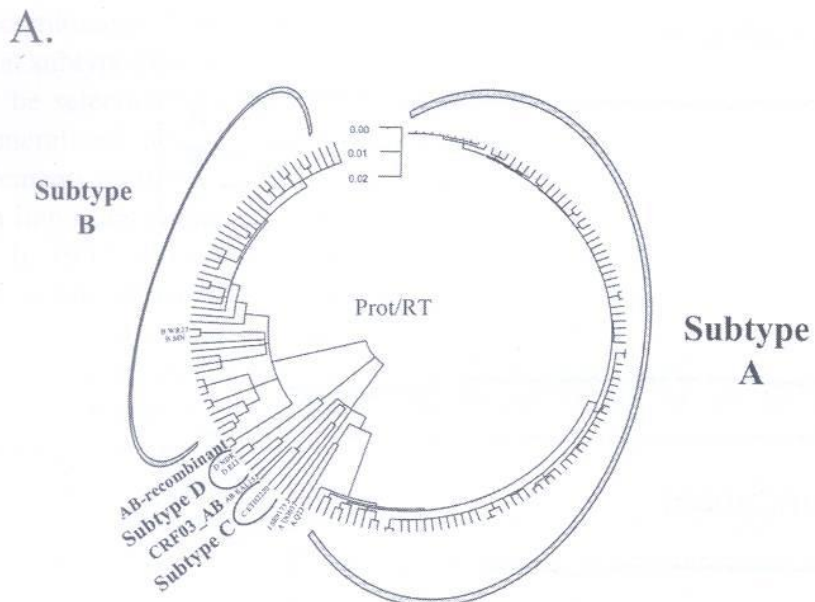


Рис. 3.2 Філогенетичне дерево частини гену *pol* штамів ВІЛ-1, виділених від ВІЛ-позитивних пацієнтів в Україні, у порівнянні з послідовностями гену *pol* референсних штамів

Більшість ізолятів з Донецької, Одеської і Полтавської областей відносились до субтипу А ВІЛ-1 (рис. 3.3).

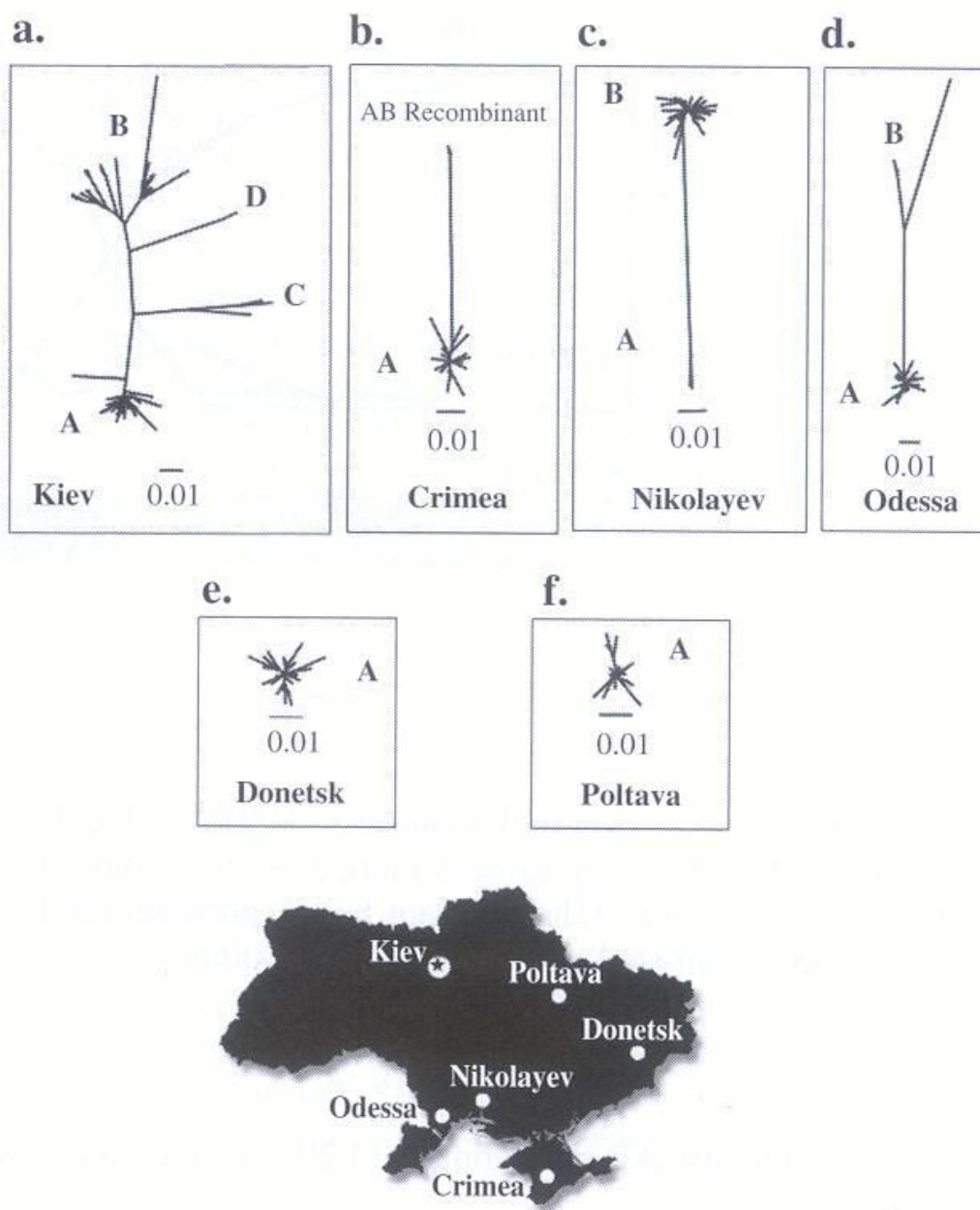


Рис. 3.3 Філогенетичний аналіз штамів ВІЛ-1, що циркулюють в різних регіонах України. Філогенетичні дерева штамів ВІЛ-1 з Києва (а), Криму (b), Миколаєва (c), Одеси (d), Донецьку (e), Полтави (f). Великими літерами А, В, С, D позначено гілки дерев з відповідними субтипами ВІЛ-1. Під кожним філогенетичним деревом показано відрізок, який відповідає генетичній дистанції 0,01 нуклеотидної заміни на сайт.

Генетичні розбіжності між виділеними ізолятами були низькими (1,2%). У Миколаївській області домінував субтип В ВІЛ-1. Генетичні

дистанції між ізолятами субтипу В ВІЛ-1 з м. Миколаєва були також незначними (1,5%). Ідентифіковані ізоляти субтипу С ВІЛ-1 були близькі до ізолятів вірусу з Ефіопії, субтипу D – філогенетично були пов'язані з ізолятами ВІЛ-1 з Уганди (послідовності порівнювались з консенсусними послідовностями генетичного банку GenBank).

Важливим спостереженням виявилось те, що близько 40% всіх досліджених зразків за геном протеази відносились до одного субтипу, а за геном зворотної ревертази – до іншого. Так, 23,4% зразків за геном протеази належали до субтипу А, а за геном зворотної транскриптази (ЗТ) - до циркулюючої рекомбінантної форми ВІЛ-1 (circulating recombinant form - CRF) CRF01_AE. Вказана рекомбінантна циркулююча форма ВІЛ-1 CRF01_AE найбільш розповсюджена у Південно-Східній Азії, зокрема в Таїланді [408-410].

Було також виявлено по одному зразку CRF02_AG/Н ВІЛ-1 та CRF02_AG/А ВІЛ-1. Рекомбінант CRF02_AG ВІЛ-1 є характерним для Західної та Центральної Африки. Показано, що мігрувавши до Європи, CRF02_AG/А ВІЛ-1 на сьогодні є досить розповсюдженим у Франції, Бельгії, Італії та Великобританії, в той же час CRF02_AG/Н ВІЛ-1, який найчастіше визначався в країнах Буркіна-Фасо, Малі, Нігерія, Габон, Конго, мігрував до Південної Європи та Азії [408-410].

Для верифікації субтипової приналежності проведено секвенування повнорозмірних геномів 13 ізолятів ВІЛ, три з яких відносились до субтипу В (Київ), 10 – до субтипу А (3 – Одеса, 3 – Донецьк, 3 – Полтава, 1 – Київ).

Встановлено, що ізоляти субтипу В були філогенетично близькими до субтипу В ВІЛ-1 з Західної Європи, а всі ізоляти субтипу А утворювали кластер з 97BL006, який виділено в Республіці Білорусь.

Порівняння міжзразкових дистанцій в межах субтипу А зразків з України і Східної Африки показало, що зразки з України мають низьке генетичне різноманіття (<2%) на відміну від зразків з Східної Африки (5,6%). При порівнянні міжзразкових дистанцій в межах субтипу В ВІЛ-1 зразки з

України і Європи були згруповані в два генетично відмінних клайди, один - з відносно високим генетичним різноманіттям (середня дистанція дорівнювала 4%), другий – з низьким різноманіттям (середня дистанція <2%).

Таким чином, в результаті проведених досліджень встановлено, що у субтиповій структурі популяції ВІЛ, що циркулювала серед осіб, інфікованих до 2004 року, домінував субтип А ВІЛ-1; генетичне різноманіття даного субтипу вірусу в Україні було дуже низьким. Виявлено значну кількість рекомбінантних циркулюючих форм ВІЛ-1, особливо CRF03_AB і CRF01_AE.

3.2 Субтипова структура популяції ВІЛ-1 в Україні на тлі впровадження комбінованої високоактивної АРТ

В наступному дослідженні ми оцінили вплив впровадження комбінованої високоактивної АРТ (в 2004 р.) на субтипову структуру популяції ВІЛ в Україні.

Було сформовано дві групи дослідження, в які увійшли пацієнти двох регіонів (Одеської області та м. Києва), які з 90-х років розпочали застосування АРТ. Проаналізовані результати генотипування зразків крові, отриманих від 70 ВІЛ-позитивних пацієнтів, взятих на диспансерний облік до 2004 року (I група), та 62 (II група) – від пацієнтів, зареєстрованих у 2006-2007рр.

В обох групах переважали жінки (57,1% - в першій групі; 62,5% - у другій), більшість пацієнтів складала особи у віці 20-39 років (67% та 77,3% відповідно).

Порівняльний аналіз показав, що домінуючим в Одеській області та м. Києві до та після впровадження в Україні АРТ, залишався субтип А ВІЛ-1 (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Субтипова структура популяції ВІЛ в 2002-2007 роки в Україні

Пацієнти		Генотип вірусу							
		A	B	C	D	CRF03 _AB	CRF01 _AE/A E	CRF01_ A/AE	CRF01 _AE/A
1-а група (до 2004 р.)	м. Київ n=40	18 (45%)	18 (45%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)	-	-	-	-
	Одеськ а область n=30	28 (93,4%)	-	-	1 (3,3%)	1 (3,3%)	-	-	-
Всього		46 (65,7%)	18 (25,7%)	3 (4,3%)	2 (2,9%)	1 (1,4%)	-	-	-
2-а група (2006 - 2007 р.)	м. Київ n=30	18 (60%)	4 (13,3%)	-	-	-	-	8 (26,7%)	-
	Одеськ а область n=32	16 (50%)	-	-	-	-	4 (12,5%)	7 (21,9%)	5 (15,6%)
Всього		34 (54,8%)	4 (6,5%)	-	-	-	4 (6,5%)	15 (24,2%)	5 (8,0%)

Проте, протягом 2006-2007 років кількість вірусів, що відносяться до субтипу А ВІЛ-1, дещо знизилась (з 65,7% до 54,8%) та майже у 4 рази зменшилась кількість субтипу В – з 25,7% до 6,5%. В той же час, збільшилась кількість циркулюючих рекомбінантних форм (насамперед CRF01_AE, CRF01_A/AE), яких не зареєстровано до 2004 року.

В м. Києві після впровадження комбінованої АРТ збільшилась кількість субтипу А (з 45% до 60%) та майже втричі зменшилась кількість субтипу В (з 45% до 13,3%). Субтипів С і D у 2006-2007 роки не виявлено, майже третину зразків (26,7%) ідентифіковано як рекомбінантна форма CRF01_AE.

В Одеській області кількість субтипу А протягом 2006-2007 рр. зменшилась майже наполовину (з 93,4% до 50%), у 50% зразків виявлено CRF01_AE.

Рекомбінантна форма CRF01_AE привернула нашу увагу, оскільки вона зазвичай циркулює та превалує в Таїланді. Враховуючи відсутність епідемічних зв'язків між українськими пацієнтами та азіатськими, ми довгий

час не могли надати пояснення наявності такого значного (23,4%) відсотку CRF01_AE. Цікавим виявився і той факт, що із зразків, яких ідентифіковано як CRF01_AE, тільки 12,5% відносились до вказаного субтипу і за геном протеази, і за геном зворотної транскриптази (ЗТ). 24,2% зразків за геном протеази було ідентифіковано як генотип А, за геном ЗТ – як рекомбінантна форма CRF01_AE; 8,1% зразків за геном протеази відносились до CRF01_AE, за геном ЗТ – до генотипу А.

Відповідь вдалося отримати згодом, коли з'ясувалося, що така субтипowa рекомбінантна різноманітність була наслідком недосконалої роботи Стенфордської бази даних, куди дослідники зазвичай направляють свої сіквенси для аналізу. Після оновлення Стенфордської бази майже всі рекомбінанти CRF01_AE з України все ж таки були віднесені до субтипу А ВІЛ-1.

3.3 Субтипowa структура популяції ВІЛ-1 в умовах розширення масштабів АРТ в Україні

Нами було продовжено моніторинг субтипowego поліморфізму популяції ВІЛ-1, що циркулює в різних регіонах країни на сучасному етапі розвитку епідемії ВІЛ/СНІДу та в період розширення масштабів антиретровірусної терапії.

В 2009 році проведено визначення субтиповой структури ВІЛ у зразках крові 30 пацієнтів, які отримували АРТ (зразки крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів Донецького, Миколаївського, Одеського, Київського, Кримського регіонів). Аналіз отриманих даних домінування в Україні субтипу А (80%), субтип В складав 16,7% (4 з 5-ти зразків із субтипом В належали пацієнтам з Миколаївського регіону), рекомбінантна форма CRF03_AB – 3,3% (також від пацієнта з Миколаївського регіону), (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Субтипова структура ВІЛ у зразках крові ВІЛ-позитивних пацієнтів,
які отримували АРТ в Україні**

Назва регіону		Генотип вірусу			Всього
		A	B	CRF03_AB	
Кримський		9	0	0	9
Донецький		2	0	0	2
Миколаївський		1	4	1	6
Одеський		5	0	0	5
Київський		7	1	0	8
Загалом	абс.	24	5	1	30
	M±m, %	80,00±7,30	16,67±6,80	3,33±3,28	

В даному дослідженні існували певні обмеження: кількість протестованих зразків не була достовірною і майже п'яту частину учасників склали пацієнти з Миколаївської області, де превалує субтип В ВІЛ-1.

В 2011 році в Україні організовані наступні дослідження в 4-х регіональних центрах профілактики і боротьби зі СНІДом, а саме: в Донецькому, Херсонському обласних та Одеському і Київському міських центрах СНІДу. В кожному регіональному центрі СНІДу відібрано зразки у вигляді сухої краплини крові (СКК) у наступній кількості: Донецький обласний центр СНІДу – 51 зразок, Херсонський обласний – 52, Одеський міський – 55, Київський міський – 47. Всього проведено генотипування ВІЛ у 205 зразках СКК.

Здійснений нами науковий аналіз результатів секвенування геному ВІЛ показав, що в більшості зразків крові пацієнтів вірус імунодефіциту людини відносився до субтипу А ВІЛ-1 (89,2%), в 10,2% випадків – до субтипу В. У Київському міському центрі СНІДу виявлено 1 зразок, який відносився до субтипу G ВІЛ-1 (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Субтипова структура популяції ВІЛ на сучасному етапі епідемії ВІЛ-інфекції в Україні

Назва закладу		Кількість визначених субтипів ВІЛ			Всього
		А	В	G	
Донецький обласний центр СНІДу	абс.	37	4	-	41
	M±m	90,24±4,63	9,76±4,63	-	
Херсонський обласний центр СНІДу	абс.	41	7	-	48
	M±m	85,42±5,09	14,58±5,09	-	
Одеський міський центр СНІДу	абс.	44	3	-	47
	M±m	93,62±3,56	6,38±3,56	-	
Київський міський центр СНІДу	абс.	35	4	1	40
	M±m	87,5±5,22	10,0±4,74	2,5±2,46	
Всього	абс.	157	18	1	176
	M±m	89,20±2,34	10,23±2,28	0,57±0,57	

Отримані результати дозволили зробити висновок, що на сучасному етапі епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в Україні домінуючим залишається субтип А ВІЛ-1 (рис. 3.4).

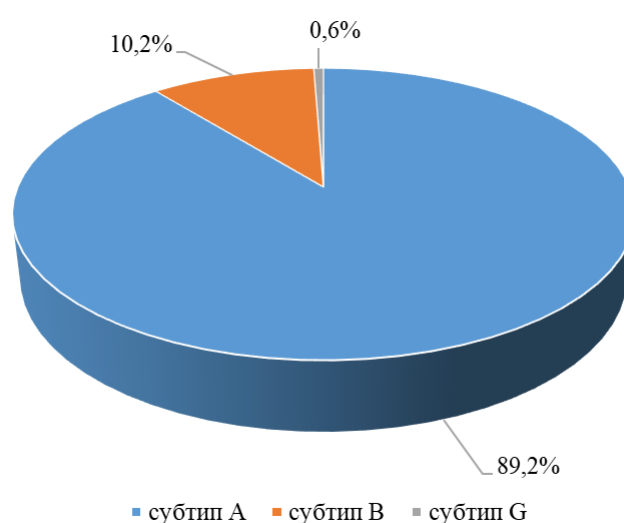


Рис. 3.4 Субтипова структура популяції ВІЛ на сучасному етапі епідемії ВІЛ-інфекції в Україні

3.4 Вивчення впливу активної міграції населення на біологічні властивості ВІЛ-1 субтипу А в Україні

Далі нами було здійснено філогеографічний аналіз нуклеотидних послідовностей ВІЛ, отриманих впродовж 2012-2015 років при обстеженні ВІЛ-інфікованих пацієнтів з вірусологічною неефективністю лікування, які отримували терапію в 24 регіональних центрах СНІД України. Нами проаналізовано 448 послідовностей гену *pol* ВІЛ-1, з яких 427 (95,3%) були ідентифіковані як субтип А, 19 (4,2%) - субтип В, 2 (0,5%) – циркулююча рекомбінантна форма CRF03_AB. Для подальшого філогеографічного аналізу використовувалися тільки зразки субтипу А. Послідовності розподілили на 7 географічних зон, так званих «географічних локацій»: Центр, Схід (з урахуванням Донецької і Луганської областей, що беруть участь у військовому конфлікті), Захід, Південь, АР Крим, міста Київ та Одеса.

Початкове філогенетичне дерево максимальної правдоподібності (maximum-likelihood - ML) включало 2199 еталонних і 427 українських послідовностей субтипу А. Українські зразки утворили чітку монофілогенетичну кладу в межах послідовностей, тобто були розташовані в одному кластері і мали походження від одного попередника з ізолятами країн колишнього Радянського Союзу (former Soviet Union – FSU) (рис. 3.5).

Далі було відібрано 36 послідовностей ВІЛ субтипу А, отриманих у 1986-2014 роках, та додано їх до українських варіантів для поліпшення калібрування молекулярних годин. Набір даних показав достатній часовий сигнал (коефіцієнт кореляції коренів до верхівки = 0,5), що підтверджувало доцільність використання молекулярних годинних моделей.

У подальшому філогеографічному аналізі був використаний емпіричний задній розподіл датованих філогенів для відстеження основних експортерів вірусних ліній, тобто місць, з яких походить більшість міграційних подій.

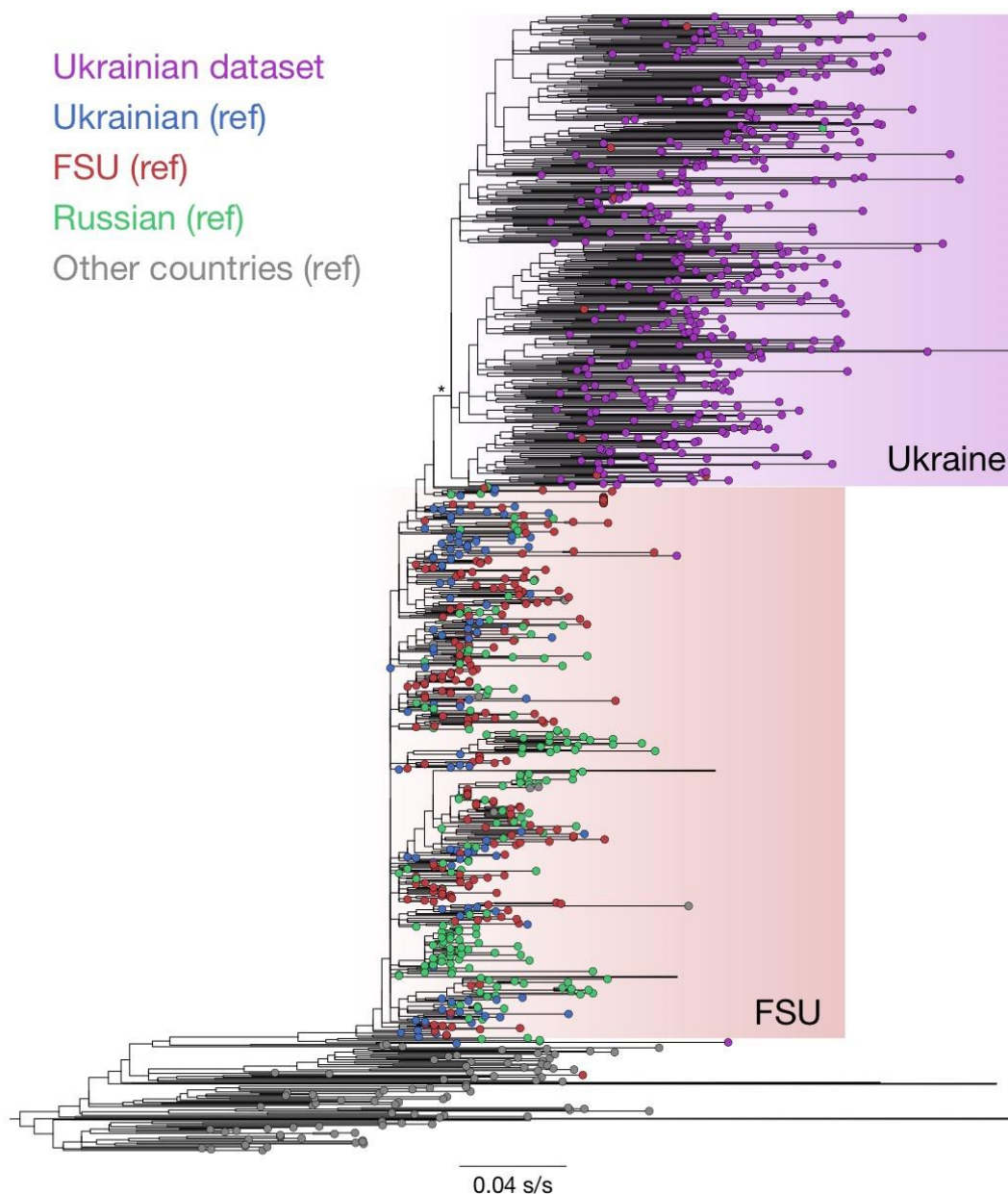


Рис 3.5 Філогенетична реконструкція глобального підтипу ВІЛ-1 генетичного різноманіття на основі генетичних послідовностей ($n = 2,626$) з українського набору даних ($n = 427$) і загальнодоступної бази даних послідовностей ($n = 2,199$; еталонний набір).

Примітка: Смуга являє собою генетичну відстань. Зірочка відзначає український набір даних, який далі використовується для філогеографічного аналізу. Деякі клади об'єднуються, щоб поліпшити графічне зображення малюнка

За даними філогеографічного аналізу Схід (Донецька та Луганська області) був основним експортером і в середньому складав 92% (95% байєсівський достовірний інтервал (BCI): 87% - 96%) міграційних подій в українському наборі даних (таб. 3.4).

Таблиця 3.4

Частота подій експорту та імпорту вірусної лінії

Назва локації	Середнє значення частоти подій експорту вірусної лінії		Середнє значення частоти подій імпорту вірусної лінії	
	абс.	M±m	абс.	M±m
Центр	4,83	1,59±0,72	78,76	25,96±2,52
АР Крим	0,52	0,17±0,24	10,39	3,43±1,04
Схід	279,73	92,23±1,54	1,83	0,60±0,44
Київ	7,00	2,31±0,86	67,65	22,31±2,39
Одеса	4,13	1,36±0,67	50,86	16,77±2,15
Південь	5,36	1,77±0,76	72,22	23,81±2,45
Захід	1,74	0,57±0,43	21,60	7,12±1,48
Загалом	303,31		303,31	

Зокрема, рухи вірусної лінії найчастіше спостерігалися зі Сходу до Центру, Півдня, м. Києва та м. Одеси, що становило 26% (95% ВСІ: 24% - 28%), 24% (95% ВСІ: 21% - 26%), 22% (95% ВСІ: 20% - 24%) і 17% (95% ВСІ: 16% - 18%) міграційних подій, відповідно. Проте в Криму та локації Захід навпаки міграційних подій спостерігалось дуже мало (<1% в кожному).

Враховуючи, що локації були представлені різною кількістю послідовностей, було проведено оцінку руху вірусних ліній між розташуваннями у більш збалансованих наборах даних. З цією метою нами проведено 10 повторних аналізів з різними випадковими зразками набору даних і виявлено, що Схід залишався основним місцем експорту вірусної лінії (що в середньому складало 91% міграційних подій) в 7 з 10 підпроб.

Нашим наступним кроком було дослідити, чи змінився напрямок вірусного потоку між регіонами після початку війни, явище, яке ми позначили, як «філогеографічний перехід». Для цього було оцінено швидкість руху вірусної лінії за допомогою моделей з тимчасово залежними швидкостями переходу. Зокрема, ми порівнювали модель «єдиної епохи» (в

якій показники міграції ліній залишалися незмінними між 2012-2015 роками) з моделлю «двох епох» (в якій показники міграції ліній відрізнялися до і після початку конфлікту в 2013 році). Результати «епохального» аналізу показали, що модель «дві епохи» краще вписувалася в дані, ніж модель «єдиної епохи» (на користь більш складної моделі свідчить фактора Байєса (BF) > 30). Стандартна термінологія визначила силу підтримки конкретної моделі як «дуже сильну» для BF > 30 [

411]. Цей результат було підтверджено для всіх 10 повторюваних наборів даних, що генерувалися випадковою підпрограмою.

Далі нами проведено оцінку того, чи співвідносилися міжвидовий рух вірусної лінії з важливими епідеміологічними характеристиками епідемії ВІЛ-1 в Україні. Було розраховано коефіцієнти кореляції Спірмена між експортом та імпортом потоку генів вірусу і поведінковими варіантами. Зокрема, нас цікавили загальна кількість подій міграції ліній, які виникли в даній локації (події експорту) і загальна кількість подій міграції ліній, отриманих даною локацією (події імпорту).

Отримані результати показали, що вірусні лінії перерозподілилися з регіонів, зайнятих війною, до решти території України: більшість нами проаналізованих послідовностей ВІЛ, відібраних в Україні протягом 2012-2015 років, мали походження, прямо чи опосередковано, з Донецька та Луганська. Схід був головним експортером вірусних ліній. Найбільш інтенсивний рух вірусної лінії спостерігався від східного до центрального і південного регіонів, зокрема, до міст Одеса та Київ. Взагалі східний регіон України зазнав найбільшого ураження від ВІЛ-інфекції: 24% усіх зареєстрованих на національному рівні випадків ВІЛ-інфікування, а також найбільша кількість ВІЛ-позитивних людей, які вживають ін'єкційні наркотики (45 000), живуть або проживали в Донецькій та Луганській областях. Донецьк є найбільшим містом у регіоні і в 2015 році мав найвищі показники поширення ВІЛ в Україні серед ЛВІН (33,5%), працівників секс-

бізнесу (17%), а також у загальній популяції (у 2015 році 0,9% вагітних жінок Донецького регіону були ВІЛ-позитивними) [412, 413].

Таким чином, виявлений нами рух вірусних ліній вказує на те, що більшість людей, які інфікувалися у східних регіонах України (в Донецьку та Луганську), переселилися до центральних і південних регіонів через війну, що призвело до перерозподілу вірусних ліній ВІЛ в Україні.

Наші дослідження показали, що поширення вірусних ліній корелює з деякими ризикованими сексуальними практиками, які притаманні ЛВІН, і це дозволило зробити висновок, що регіони, які отримали нові вірусні лінії ВІЛ, також мають відповідні умови для розширення цих ліній. Поведінкові дані, що стосувалися ЛВІН та регіональні епідеміологічні характеристики були зведені до тих же географічних локацій, що й у філогеографічному аналізі. Поведінкові змінні враховували: 1) результати національного опитування ЛВІН в рамках комплексних біоповедінкових досліджень (IBBS); 2) дані регіональних систем спостереження за ВІЛ та 3) дані щодо рухів ВПО, пов'язаних з війною. З біоповедінкових досліджень ми обрали дані 2013 року, як показник поведінки в той час, коли передбачалося, що відбулася зміна напрямків вірусного руху. Обмеження кількості доступних даних з деяких адміністративних районів призвело до зменшення статистичної потужності даних щодо виявлення значних кореляцій між рухом вірусу та поведінкою людини.

Отримані нами дані дозволили зробити висновок, що нинішній конфлікт у регіонах Східної України сприяє збільшенню експорту ВІЛ з регіонів, постраждалих від війни, до інших частин країни. На основі генетичних послідовностей вірусу встановлено, що ВІЛ-інфіковані пацієнти мігрують зі східних регіонів України до центральних та південних, в місця з найбільшою поширеністю ризикованих сексуальних практик серед ЛВІН. Останнім часом українська епідемія ВІЛ переходить із середовища ЛВІН до груп із ризикованою сексуальною поведінкою. Наше дослідження допомагає зрозуміти фактори, які можуть цьому сприяти.

3.5 Епідеміологічна характеристика популяції ВІЛ-1 субтипу В в Україні

Молекулярна епідеміологія передачі субтипу В ВІЛ-1 в загальній популяції ВІЛ-позитивних осіб та серед представників груп ризику в Україні залишалася недостатньо вивченою. Тому нами було проведено філогенетичний аналіз сіквенсів субтипу В ВІЛ-1.

Популяція субтипу В ВІЛ-1 в Україні характеризується двома різними циркулюючими лініями: одна виявляється в основному серед ЛВІН та характеризується дуже низьким генетичним різноманіттям, тоді як інша є генетично схожою на штами субтипу В, що спостерігаються у країнах Західної Європи. Перший варіант субтипу В виявляється не тільки в Миколаєві, портовому місті на півдні України, але спостерігається і в деяких інших країнах колишнього Радянського Союзу. Цей варіант згодом отримав назву В_{КРС} (або IDU-В ВІЛ-1) [414, 415]. Дослідження з Росії та Азербайджану показали, що локальна епідемія ВІЛ субтипу В серед ЛВІН кластеризується з вірусними послідовностями, раніше виділеними від пацієнтів з Миколаєва та Києва^{15,16}. Епідеміологія передачі ВІЛ-1 субтипу В серед ЧСЧ та ЛВІН в регіонах України також залишалася недостатньо вивченою. Тому ми провели філогенетичний аналіз субтипу В ВІЛ-1, проаналізувавши сіквенси, отримані нами у період між 2002 та 2017 роками в Україні.

Сіквенси ВІЛ-1 субтипу В були одержані з трьох джерел. 46 послідовностей гену *pol* субтипу В ВІЛ-1 отримано при тестуванні зразків крові пацієнтів, які протягом 2012-2017 рр. знаходилися на диспансерному обліку в регіональних центрах СНІДу та обстежувалися на наявність резистентності ВІЛ внаслідок вірусологічної неефективності лікування (Перше джерело). Послідовності геному ВІЛ були отримані від пацієнтів з 11 адміністративних областей України: Миколаївська (n=24), Київська (n=6), Одеська (n=3), Вінницька (n=3), Дніпропетровська (n=2), Харківська (n=2), Сумська (n=2), Івано-Франківська, Херсонська, Луганська і Житомирська (n=1

кожна). Другим джерелом стали 73 послідовностей гену *pol* субтипу В ВІЛ-1, зібрані в рамках когортного дослідження CASCADE (Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe) у Києві у 2013-2015 роках [416]. Ці зразки були зібрані в чотирьох сайтах АРТ, що входили до складу Київського міського центру боротьби зі СНІДом. Секвенування послідовностей ВІЛ здійснювали у лабораторіях University College London Hospital на платформах Sanger Illumina або Miseq [417]. Третім джерелом стала база даних ВІЛ у Лос-Аламосі, в якій було знайдено всього 9 сіквенсів субтипу В ВІЛ-1 з України, що вміщували геномний регіон у позиціях HXB2: 2568-3256. Були використані тільки сіквенси ВІЛ-1 субтипу В з <5% неоднозначних нуклеотидів. Дублікати сіквенсів були видалені за допомогою інструменту ElimDupes із веб-сайту Лос-Аламоса (<https://www.hiv.lanl.gov/>). За допомогою бази даних REGAv3 і COMET було визначено субтипову приналежність ВІЛ в кожному зразку [418, 419].

Після вилучення дублікатів український набір даних містив 120 послідовностей ВІЛ-1 субтипу В з необхідними соціально-демографічними та епідеміологічними даними (стать, група трансмісії, дата відбору, місто відбору). За допомогою інструменту BLAST [420] з веб-сайту бази даних Лос-Аламоса ми завантажили 10 найближчих референсних секвенувань. Після видалення дублікатів ці та українські секвенування склали комбінований набір даних (n=299).

В першу чергу було вирівняно сіквенси за допомогою Clustal Omega, потім вручну відредагували вирівнювання за допомогою MEGA [421-423]. Кінцеве вирівнювання складалося з 614 нуклеотидів, що відповідали позиціям нуклеотидів 2568-3256 референтного секвенування ВІЛ HXB2 (ген *pol*). Середні парні генетичні відстані розрахували за допомогою MEGA.

Максимальна ймовірність (ML) філогенетичних дерев для українських і комбінованих наборів даних була оцінена за допомогою RAxML[424]. Ми використовували загальну модель зворотної нуклеотидної реверсії за часом (GTR) з гамма-розподіленою швидкістю між сайтами. У комбінованому наборі

даних було виділено два клади з >50 послідовностями, щонайменше 75% з яких були з України. На обох кладах було показано статистичне значення підтримки SH-подібне $>0,80$, яке вважається статистично значущим [425, 426]. Після видалення сіквенсів, що не були відібрані в Україні, для оцінки ML дерев для обох кладів використовували RAxML. Далі ми застосували TempEst, щоб оцінити розбіжність «від кореня до кінчика» у комбінованому наборі даних і у двох українських кладах. За допомогою BaTS29 обчислили індекс асоціації (AI) для філогенезу двох українських кладів. AI – це статистика, яка описує зв'язок між філогенезом та ознаками на його кінчиках (групи трансмісії у нашому випадку). BaTS також надає статистичну характеристику значень p для статистики AI, порівнюючи значення, отримані в результаті розподілу заднього дерева з тими, що отримані випадковим повторним присвоєнням ознак на кінчиках.

Для оцінки еволюційних параметрів і відкаліброваних часом філогенезів, використовували програмний пакет BEASTv1.8.4. Комбінований набір даних застосовувався для оцінки часу останнього спільного предку (TMRCA) двох українських кладів. В наступному оцінили пристосованість двох моделей молекулярного годинника (сувору і лог-нормально розслаблену) та трьох коалесцентних демографічних моделей (постійна чисельність населення, експоненціальний ріст і Байєсівський горизонт). Байєсівська модель горизонту з лог-нормальним розслабленим годинником продемонструвала найкраще пристосування і використовувалася у подальших аналізах.

Нами застосовано модель заміщення нуклеотиду GTR із розподіленою на гамми зміною термінів серед сайтів. Аналізи комбінованого набору даних Markov Chain Monte Carlo (MCMC) проводилися для 200 мільйонів поколінь (з 10% вигорання). Щоб оцінити коливання в ефективній величині населення (N_e) для цих двох кладів, проведено аналіз Байєсівського горизонту для 150 мільйонів поколінь (з 10% вигорання). Конвергенцію зразку MCMC перевіряли за допомогою Tracer [427].

Для опису динаміки трансмісії у населення часто використовується ефективна репродуктивна кількість (R_e) епідемії – це середня кількість вторинних інфекцій, що відносяться до інфікованої особи. $R_e > 1$ означає, що епідемія зростає, у той час як $R_e < 1$ означає, що епідемія зменшується. Нами була використана філодинамічна модель «народження-смерть» (BDM), впроваджена в BEASTv2.4.7 для оцінки R_e двох українських кладів. Проведено аналізи MCMC для 150 мільйонів поколінь (10% вигорання). Потім ми застосували модель заміщення нуклеотиду GTR з розподіленою на гамми зміною термінів серед сайтів. Застосовано єдину дату походження обох кладів із середнім значенням 50 років (нижня межа = 0,0, верхня межа = 100,0). Пропорція відбору була встановлена на нулі перед датою першого відбору (2002 для обох кладів). Після цього до параметру пропорційного відбору ($\alpha=1,0$, $\beta=10,0$) задіяли бета-розподіл з обмеженням від 0,1% до 10%, лог-нормальний розподіл до R_e (середнє=1,0; стандартне відхилення=1,25) та нормально розподілене TMRCA до кожного з двох кладів, використовуючи значення TMRCA, оцінене в попередньому аналізі за допомогою комбінованого набору даних. Ми припускали, що період інфекційності, який є періодом між моментом зараження вірусом до моменту відсутності інфекційності (якщо вірус пригнічується на тлі ART або коли людина помирає), в середньому для пацієнта становив 4 роки в Україні.

Загалом українські послідовності ВІЛ-1 субтипу В ($n=120$) були отримані від пацієнтів, які належали до 4-х груп передачі ВІЛ: ЛВІН (PWID, $n=26$), ЧСЧ (MSM, $n=32$), заражені гетеросексуальним шляхом (які не належали до групи ЛВІН) (HET, $n=54$) та інфіковані шляхом трансмісії від матері до дитини (MTC, $n=8$). Більшість українських послідовностей (75%, $n=90$) були отримані від пацієнтів чоловічої статі. 73 сіквенси (61%) отримано в Києві, 29 (24%) в Миколаєві, решта регіонів ($n=9$) була представлена ≤ 5 послідовностями з кожного. Треба відзначити, що географічний розподіл нашого набору даних субтипу В був більш репрезентативним, ніж українські сіквенси ВІЛ-1

субтипу В з бази даних у Лос-Аламосі, але менш репрезентативним, ніж набір сіквенсів домінуючого в Україні субтипу А ВІЛ-1.

На рисунках 3.6 і 3.7 філогенез демонструє дані двох кладів, які переважно містили українські сіквенси ($\geq 75\%$).

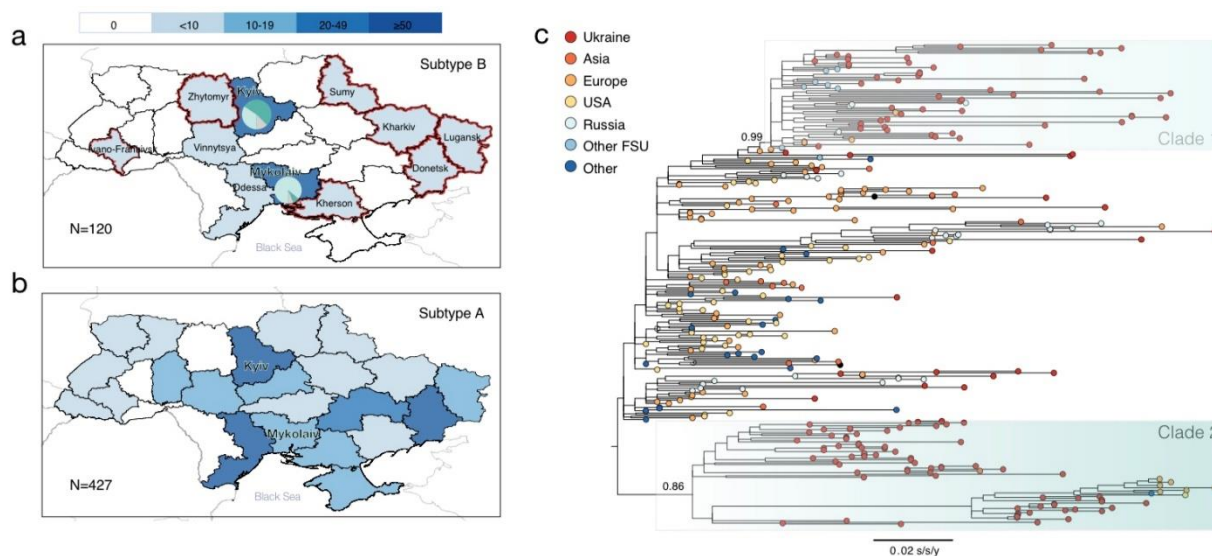


Рис. 3.6 Географічний розподіл набору даних підтипів В та А

Примітка: а) Кількість та географічний розподіл сіквенсів субтипу В ВІЛ-1 у комбінованому наборі даних. б) Кількість та географічний розподіл сіквенсів субтипу А ВІЛ-1, доступних із української бази даних в 2012-2015 роках. Адміністративні одиниці, виділені червоним кольором, позначають нещодавно відібрані регіони, які до цього дослідження не були представлені в базі даних сіквенсів ВІЛ у Лос-Аламосі. Секторні діаграми для Київської та Миколаївської областей представляють частку секвенувань цих регіонів, що належать до кладу 1 (світло-зелений колір), кладу 2 (темно-зелений колір) або до жодного з них (сірий колір). с) Максимально ймовірна філогенія комбінованого набору даних із виділеними кладами 1 та 2. Кольори на кінчиках представляють області відбору. Штрих внизу представляє генетичну відстань. Значення у вузлах кладів 1 та 2 представляють статистичну підтримку у вигляді SH.

Клад 1 містить 65 сіквенсів (53 з України, 4 з Фінляндії, 3 з Німеччини і по одному сіквенсу з США, Об'єднаного Королівства, Кенії, Бельгії та Японії). Клад 2 складався з 71 сіквенсу (53 з України, 4 з Росії, 4 з Грузії, по 2 сіквенси з Азербайджану, Чеської Республіки та Люксембургу, і по одному з Білорусі, Узбекистану, Словенії та Італії).

До кладу 1 увійшла значна кількість сіквенсів із Миколаєва (точне тестове р-значення Фішера $< 0,001$). Сіквенси зі східної Європи та Середньої Азії були більш поширеними у кладі 2 (точне тестове р-значення Фішера $< 0,001$). Не було суттєвої різниці між двома кладами стосовно групи трансмісії або

гендерного складу. Клад 2 мав більше сіквенсів CASCADE (тестове значення p Chi-square =0,003), ніж клад 1. Ми також порівняли соціально-демографічні характеристики сіквенсів, що з'являються в одному з кладів, з тими, що не з'являлись. Сіквенси у двох кладах, швидше за все, були українськими (тестове значення p Chi-square <0,001) і мали менші шанси бути відібраними в інших частинах світу, ніж у східній Європі та центральній Азії (точне тестове значення p Фішера <0,001).

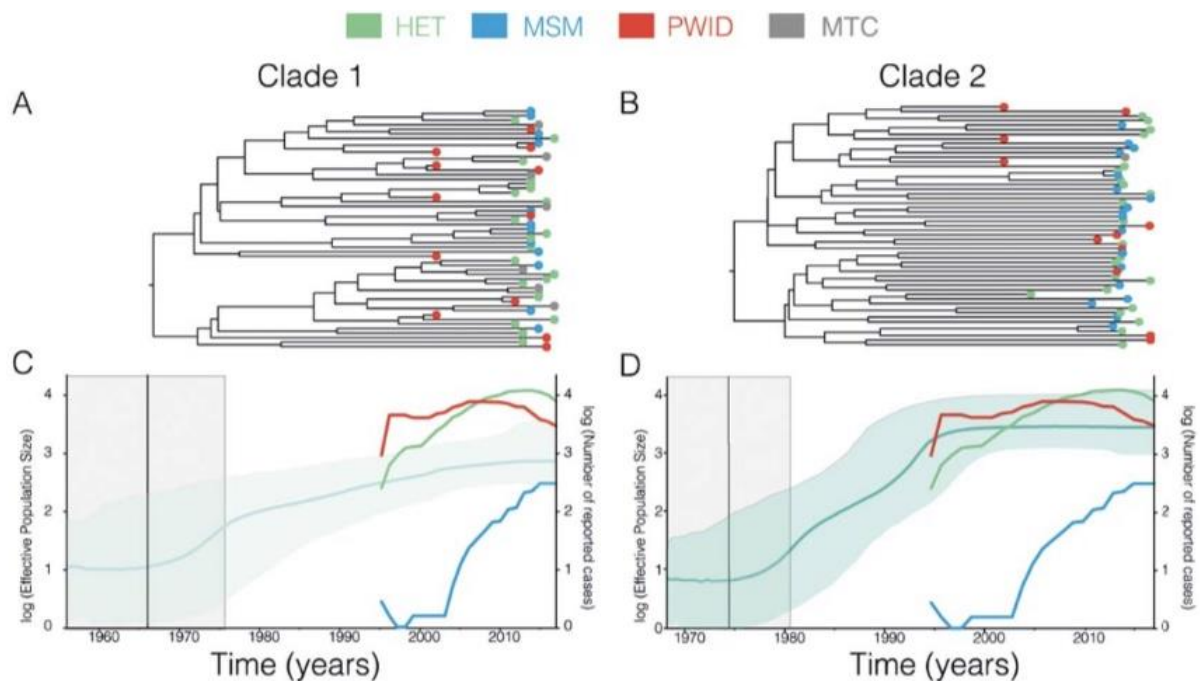


Рис. 3.7 Древа молекулярного годинника

Примітка: а) та б) Древа молекулярного 1 годинника для кладів та 2, відповідно. Кольори на кінчиках дерева представляють групу ризику пацієнтів. с) та д) Ділянки Байєсівського горизонту для кладів 1 та 2, відповідно. Затінена зелена зона виділяє 95%-й надійний регіон Найвищої Задньої Щільності (HPD). Чорні вертикальні лінії та затінена сіра зона представляє час останнього спільного предку (tMRCA) та його 95%-й надійний регіон HPD. Кольорові лінії з правою віссю «у» відображають кількість зареєстрованих випадків ВІЛ у групі ризику в журналі записів.

Значення AI для кладів 1 і 2 становило 4,32 (значення p 0,32) та 4,45 (значення p 0,60), відповідно. Середня парна генетична відстань у кладі 1 була 2,9% і 1,8% у кладі 2 (значення p t-тесту <0,001). Оскільки клад 2 мав меншу парну генетичну різноманітність і включав секвенування з інших країн колишнього Радянського Союзу, цей клад може бути ідентифікований як штам

V_{KPC} , про який раніше повідомлялося у літературі як той, що походить із Миколаєва.

Регресія часу відбору щодо генетичної дивергенції «від кореня до кінчика» показала сильний часовий сигнал у комбінованому наборі даних (коефіцієнт кореляції = 0,61), але слабший сигнал ніж у випадку, коли два українські клади аналізувалися окремо (коефіцієнти кореляції 0,3 та 0,27 для кладу 1 і кладу 2, відповідно). Тому ми в першу чергу провели аналіз BEAST за комбінованим набором даних і оцінили, що за показниками TMRCA орієнтовний час походження обох кладів субтипу В - початок 1970-х років. Ці дати потім використовувалися як пріоритетні для параметру TMRCA для всіх наступних Байєсівських філогенетичних аналізів.

Коли ми аналізували два клади окремо, ми отримали оцінки TMRCA, що відповідають аналізу комбінованого набору даних (1967, 95% HPD 1956-1976, і 1975, 95% HPD 1968-1981 для кладів 1 і 2, відповідно), як очікувалося, з урахуванням використання пріоритету сильного TMRCA. Для обох кладів значення кількості ВІЛ-інфекцій у HET і PWID були майже на величину вищими за N_e , оціненими на ділянках Байєсівського Горизонту, і ці значення для MSM були на величину нижче, ніж оцінки N_e до останніх 10 років. N_e кладу 1 стабільно зростало на дві величини до 2017 року. N_e кладу 2 за той самий період часу виріс приблизно на дві з половиною величини; однак, схоже, цей клад зазнав більш швидкого зростання між 1980-ми і кінцем 1990-х років. Загальна кількість зареєстрованих випадків ВІЛ на рік у HET і PWID, але не в MSM, добре узгоджується з розрахунковими кривими N_e для кладу 2.

R_e для кладів 1 і 2 дорівнює 1,42 (95% HPD 1,26-1,56) і 1,69 (95% HPD 1,49-1,84), відповідно, за припущенням, період зараженості в цьому випадку становить 4 роки. Коли ми провели додатковий аналіз чутливості для параметра R_e , ми виявили, що, як і очікувалося, оцінені значення R_e збільшуються в міру збільшення періоду зараженості.

Таким чином, наші дані підтверджують приблизно одночасне потрапляння в Україну субтипів А та В ВІЛ-1. Подальші дослідження з більш

чисельними даними послідовностей повинні забезпечувати краще розуміння можливих наслідків початкової переваги субтипів ВІЛ-1 (якщо такі є) в Україні.

Одним із обмежень нашого дослідження було те, що дані надійшли з трьох різних джерел з різними вибірками та різними методами збору даних щодо шляхів передачі ВІЛ. Зокрема, CASCADE дані збиралися анонімно, тоді як дані з центрів профілактики і боротьби зі СНІД не були анонімними. Крім того, чоловіки з групи ЧСЧ часто стигматизовані, і, як наслідок, ця група ризику щодо передачі ВІЛ може бути недооціненою у багатьох базах даних, включаючи дані Західної Європи [428–430]. Ми не можемо виключити ймовірність того, що деякі пацієнти-чоловіки навмисно віднесли себе до не-ЧСЧ-групи. Так само ЛВІН можуть не хотіти оприлюднювати свій статус споживачів наркотиків [431, 432].

Нами встановлено, що епідеміологічні характеристики субтипу В ВІЛ-1 в Україні останнім часом змінився. Зокрема, субтип В ВІЛ-1 більше не обмежується середовищем ЛВІН і поширюється серед інфікованих гетеросексуальним шляхом по всій країні. Наші дані також говорять про те, що субтип В ВІЛ-1 в Україні не зосереджений тільки серед ЧСЧ, на відміну від Західної Європи.

Хоча епідемія субтипу В ВІЛ-1 поширюється порівняно повільно, активізація його серед загального населення підкреслює необхідність посилення епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією, постійного моніторингу субтипової структури ВІЛ та вивчення частоти формування та спектру мутацій резистентності ВІЛ в Україні.

Висновки за розділом 3

Науковий аналіз результатів секвенування геному ВІЛ показав, що в Україні переважає субтип А ВІЛ-1 (89,2%), субтип В нараховує 10,2%.

На тлі активної міграції населення, викликаній економічною кризою та військовим конфліктом на сході країни, анексією Кримського півострова, відбувається перерозподіл вірусних ліній з регіонів, зайнятих війною, до

решти території України. Схід - головний експортер вірусних ліній (92% міграційних подій у наборі даних). Найбільш інтенсивний рух вірусних ліній спостерігається від східного до центрального і південного регіонів, у напрямку мість із значною часткою ЛВІН, зокрема, до міст Одеса та Київ. В Криму та локації «Захід» навпаки міграційних подій спостерігалось дуже мало (<1% в кожному).

Питома вага ВІЛ-1 субтипу В в Україні є істотно меншою у порівнянні з субтипом А, проте його популяція представлена двома різними циркулюючими лініями: одна виявляється в основному серед ЛВІН та характеризується дуже низьким генетичним різноманіттям, тоді як інша є генетично схожою на штами субтипу В, що циркулюють у країнах Західної Європи.

Встановлено, що епідеміологічні характеристики ВІЛ-1 субтипу В останнім часом змінилися. Зокрема, ВІЛ-1 субтипе В більше не обмежується середовищем ЛВІН і поширюється по всій країні. Наші дані також свідчать, що в Україні він не зосереджений у середовищі чоловіків, які мають секс із чоловіками, на відміну від Західної Європи.

Загалом можна відзначити, що переважання в Україні ВІЛ-1 субтипу А має деякі позитивні наслідки: за літературними даними у пацієнтів з ВІЛ-1 субтипу А без лікування проміжок часу з моменту інфікування до розвитку стадії СНІДу, в середньому, займає 8 років (при інших субтипах – від 5 до 6 років), частота виникнення первинних (переданих) мутацій у пацієнтів з субтипом А (IDU-A) ВІЛ-1 (5%) майже в 2 рази нижче, ніж у пацієнтів з субтипом В ВІЛ-1 (9,4%). Саме завдяки переважанню субтипу А ВІЛ-1 (менш агресивного у порівнянні із субтипом В ВІЛ-1 з точки зору активності формування резистентності до АРВП) в Україні поки що немає необхідності проводити моніторинг первинної резистентності ВІЛ на постійній основі. Високий рівень поширення первинної резистентності ВІЛ спостерігається зазвичай у тих країнах, де переважає субтип В ВІЛ-1 (варіант не-IDU-B): саме там рекомендується кожного пацієнта обстежувати на резистентність ВІЛ до

АРВП до початку лікування з метою вибору максимально ефективної стартової схеми лікування.

Перелік публікацій за матеріалами розділу 3:

1. Molecular epidemiology of HIV type 1 in Ukraine: Birthplace of an epidemic / M.D. Saad, A.M. Shcherbinskaya, Y. Nadai, Y.V. Kruglov, S.V. Antonenko, M.G. Lyulchuk [et al.]. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2006. V. 22 (8). P. 709–714.

1. Люльчук М.Г. Характеристика субтипової структури ВІЛ на різних стадіях епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в Україні. *Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби)*. 2013. № 3–4 (21). С. 9–14.

2. Molecular epidemiology reveals the role of war in the spread of HIV in Ukraine / T. Vasylyeva, M. Liulchuk, S. Friedman, I. Sazonova, N. Faria [et al.]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018. Vol. 115. No.3. P. 1051–1056.

3. The changing epidemiological profile of HIV-1 subtype B epidemic in Ukraine / T. Vasylyeva, M. Liulchuk, L. Plessis, E. Fearnhill, V. Zadorozhna [et al.]. *AIDS research and human retroviruses*. 2019. No.35 (2). P. 155–163.

4. HIV drug resistance in person who inject drugs enrolled in an HIV prevention trial in Indonesia, Ukraine, and Vietnam: HPTN074 / Ph. Palumbo, Y. Zhang, J. Fogel, X. Guo, W. Clarke, A. Breaud, P. Richardson, E. Piwowar-Manning, S. Hart, E. Hamilton, N. Hoa, M. Liulchuk [et al.]. *PLoS ONE*. 2019. No.14 (10). P. 1–16.

5. Phylogenetic Analysis of Human Immunodeficiency Virus from People Who Inject Drugs in Indonesia, Ukraine, and Vietnam: HPTN 074 / M. Sivay, M. Grabowski, Y. Zhang, P. Palumbo, X. Guo, E. Piwowar-Manning, E. Hamilton, T. Ha, S. Antonyak, D. Imran, V. Go, M. Liulchuk [et al.]. *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 71(8). P. 1836–1846.

6. Phylodynamics Helps to Evaluate the Impact of an HIV Prevention Intervention / T. Vasylyeva, A. Zarebski, P. Smyrnov, L. Williams, A. Korobchuk, M. Liulchuk, V. Zadorozhna [et al.]. *Viruses*. 2020. No.12. P. 469–484.

7. Изучение субтиповой структуры ВИЧ в регионах Украины в условиях внедрения широкомасштабной АРТ / М.Г. Люльчук, Н.А. Бабий, С.В. Антоненко, А.М. Щербинская, С.И. Доан, О.М. Можаровская, Т.М. Суховецкая. «Молекулярная диагностика – 2010»: материалы VII Всероссийской научно-практической конференции (г.Москва, 24-26 ноября 2010 г.). Москва, 2010. С. 63–64.

РОЗДІЛ 4

ПЕРВИННА (ПЕРЕДАНА) РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ВІЛ В УКРАЇНІ

4.1 Рівень первинної резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів до впровадження АРТ в Україні

Аналіз на наявність мутацій резистентності до антиретровірусних препаратів було проведено в 163 зразках, одержаних від пацієнтів, взятих на диспансерний облік до 2004 року (до впровадження в Україні широкомасштабної АРТ). Пацієнти ніколи в житті не отримували антиретровірусної терапії (так звані «наївні» пацієнти). Результати дослідження фрагменту гену *pol* показали, що 6 зразків (3,7%) мали ті чи інші мутації резистентності до інгібіторів протеази (ІП), нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) або ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ), а саме:

- 1 ізолят субтипу В ВІЛ-1 (м. Миколаїв) мав низький рівень резистентності до інгібіторів протеази, зокрема до нелфінавіру (NFV);
- 2 ізоляти субтипу А ВІЛ-1 (АР Крим, м. Донецьк) мали мутації резистентності до НІЗТ та ННІЗТ;
- 1 ізолят субтипу В ВІЛ-1 (м. Миколаїв) мав мутації резистентності тільки до НІЗТ;
- 1 ізолят субтипу В ВІЛ-1 (м. Одеса) мав мутації резистентності тільки до ННІЗТ;
- 1 ізолят субтипу А ВІЛ-1 (м. Одеса) мав високий рівень резистентності до Ламівудину (ЗТС) і Емтрицитабіну (ФТС) та низький рівень резистентності до інших НІЗТ та ННІЗТ.

Сайти мутацій резистентності до інгібіторів протеази були розташовані в позиціях G48R, G73S, M46I, V82I. Мутації в гені зворотної транскриптази (ЗТ) виявлені у позиціях M41I, M184I/V. Зазначені мутації спричиняють

стійкість ВІЛ до НІЗТ. Мутації, визначені в позиціях G190R, M230I, K101Q, Y181I, V179D, є відповідальними за стійкість ВІЛ до ННІЗТ. Ці дані дозволяють зробити припущення, що первинний рівень трансмісії резистентних до антиретровірусних препаратів ізолятів ВІЛ-1 в 2001-2002 роках, тобто до початку програми розширення доступу до АРТ в Україні був низьким (<5%).

Для визначення рівня передачі резистентних варіантів ВІЛ в групі пацієнтів, виявлених протягом 2006 – 2007 рр., було відібрано 2 регіони України - Одеська область та м. Київ, де терапія одним або двома АРВ-препаратами застосовувалась з середини 90-х років. Протестовано 32 зразки крові з Одеської області та 30 – з м. Києва.

Більшість (63,9%) ВІЛ-позитивних пацієнтів були у віці 20-29 років (рис.4.1).

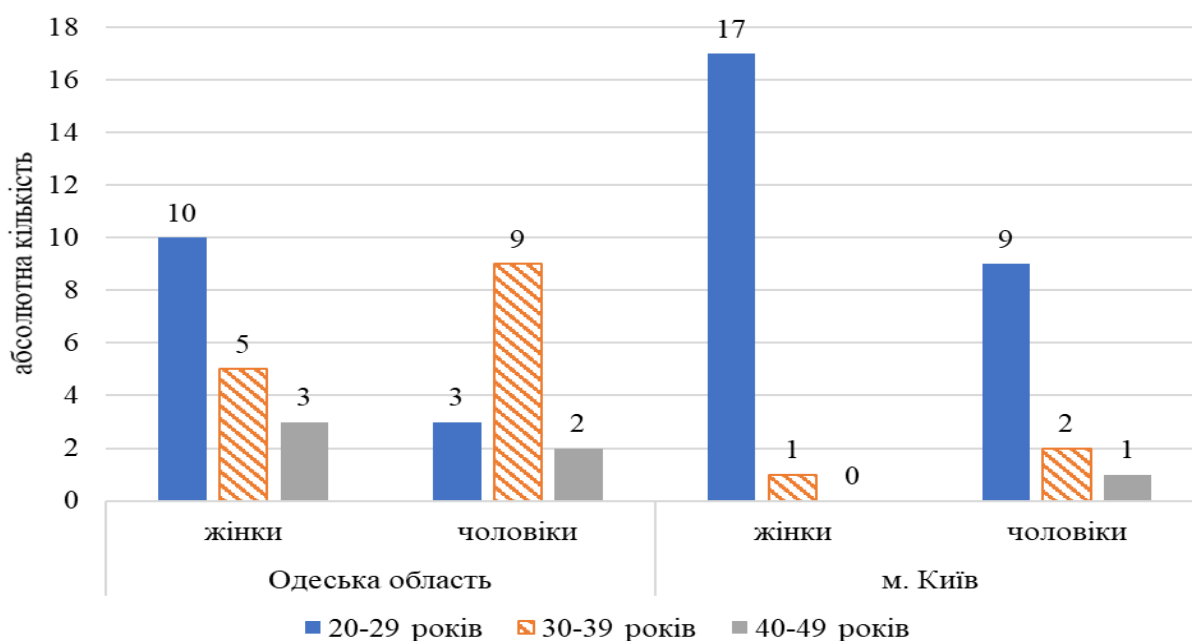


Рис. 4.1 Розподіл пацієнтів групи дослідження за віком та статтю

В обох регіонах переважали жінки (59%). Більшість (70,5%) учасників дослідження були інфіковані статевим шляхом (рис. 4.2).

Дослідження нуклеотидних послідовностей ВІЛ-1 показало, що тільки один зразок, отриманий від пацієнта з м. Києва, містив мутацію V75MV, асоційовану з високим рівнем стійкості ВІЛ до інгібіторів ЗТ, а саме

Ставудину (d4T) та, можливо, Диданозину (ddI). Вказана мутація виникає в гені зворотної транскриптази ВІЛ внаслідок заміни амінокислоти валін на метіонін у позиції 75 (V75MV).

У зразку крові пацієнта з Одеської області було визначені мутації ВІЛ-1, що не пов'язані зі стійкістю, як до нуклеозидних, так і до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, а саме: мутації А62V та V179D.

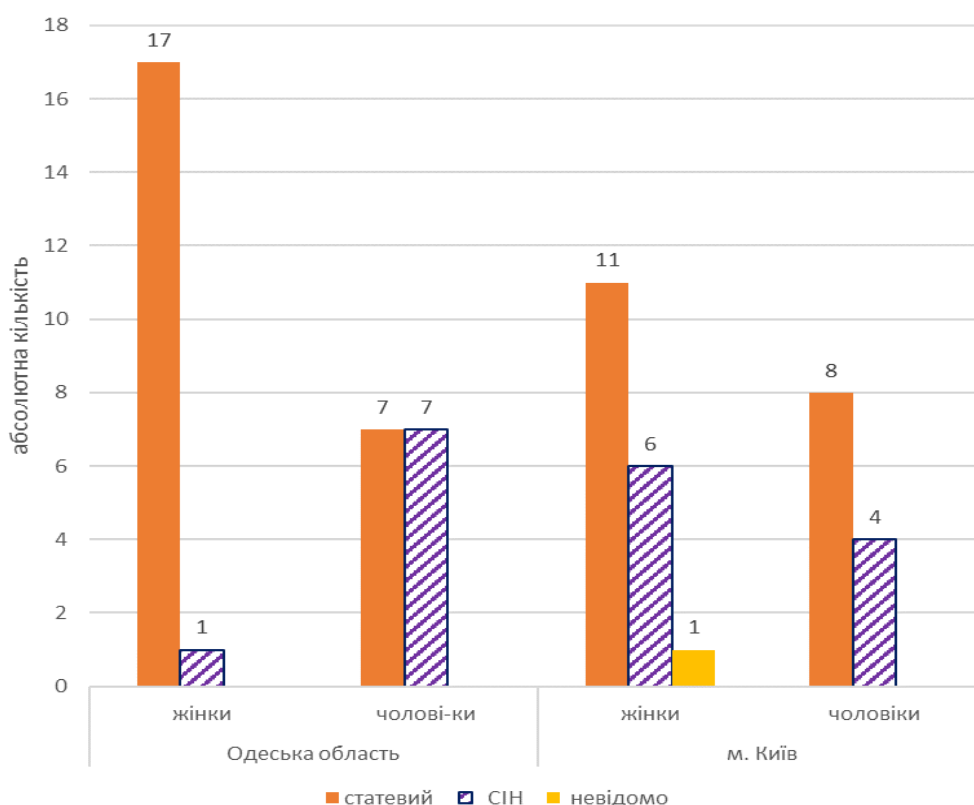


Рис. 4.2 Розподіл пацієнтів групи дослідження за шляхом інфікування

В двох зразках від пацієнтів Одеської та Київської областей визначено наявність мутації V118I, асоційованої з низьким рівнем резистентності до Ламівудину. Це допоміжна мутація, що селекціонується під впливом АРВ-препаратів і в присутності основних мутацій резистентності підсилює їх дію та в комплексі призводить до зниження чутливості ВІЛ до більшості нуклеозидних інгібіторів. Проте за відсутності первинних мутацій, як у нашому випадку, ефект мутації V118I є незначним. Зазначена мутація

виявляється, як правило, у 2% наївних пацієнтів і у більш значної відсотки пацієнтів, які в минулому отримували специфічне лікування.

В одному із досліджуваних зразків було виявлено мутацію V179D із заміною амінокислоти валін на аспарагінову кислоту у ділянці ЗТ у позиції 179. Оцінка впливу даної мутації на розвиток резистентності вірусу до АРВП є неоднозначною. Так, застосування різних алгоритмів для аналізу цієї мутації показало, що дана мутація не змінює чутливості вірусу до АРВ-препаратів (за алгоритмами груп ANRS та Rega_V7.1.1), або ж може викликати обмежену чутливість до кількох препаратів із класу нуклеозидних інгібіторів ЗТ, чи призвести до потенційно низького рівня резистентності до цих препаратів.

Ще один досліджуваний зразок містив мутацію A62V у гені ЗТ. Дана мутація входить у комплекс мутацій Q151M, що сприяють розвитку мультирезистентності ВІЛ до нуклеозидних інгібіторів ЗТ. Основною мутацією цього комплексу є мутація Q151M, а A62V, V75I, F77L та F116Y - додатковими. Проте у зразку, що містив мутацію A62V, не було виявлено жодної іншої мутації цього комплексу, сама ж мутація A62V не впливає на зміну чутливості ВІЛ до АРВ-препаратів.

Мутація V106Q була виявлена у одному із досліджених зразків у гені ЗТ. Дана мутація вважається поліморфічною заміною з мінімальним впливом чи зовсім без будь-якого впливу на стійкість вірусу та зустрічається у рівному співвідношенні як на тлі терапії, так і у наївних пацієнтів.

Допоміжні мутації в гені протеази, які підсилюють дію мутацій резистентності, і були виявлені у нашому дослідженні, можуть бути поділені на поліморфічні (L10I, I13V, K20I, M36I) та не поліморфічні (K43T, T74S), що виникають та селекціонуються під впливом АРТ. За відсутності мутацій, що спричиняють резистентність ВІЛ, вказані мутації не впливають на зміну чутливості ВІЛ до АРВ-препаратів.

Мутацію G333E в геномі вірусу, що кодує зворотну транскриптазу і відноситься до мутацій поліморфізму, визначено у 1 зразку. Дана мутація

впливає на стійкість вірусу до Азидотимідину (AZT) і виявляється, як правило, у пацієнтів, які отримують антиретровірусну терапію.

Так звані «мінорні» мутації резистентності до інгібіторів протеази впливають на стійкість до препаратів цього класу лише у присутності «мажорних» мутацій. Мутація L10I, що виявлена нами в одному зразку крові, викликає стійкість до кожного препарату з класу інгібіторів протеази за умови наявності інших мутацій і виявляється у 5-10% пацієнтів, які не отримують терапію. Мутація K43T не відноситься до мутацій поліморфізму.

Інші виявлені мутації (V35T, M36I, H69K, V75I, L10I, K122E, D123S, K20I, A272P, E291D, T294T, I326V) не були пов'язані з резистентністю до АРВ-препаратів і відносяться або до мутацій поліморфізму або до вторинних мутацій. Частота виявлення таких мутацій залежить від субтипу вірусу.

Таким чином, при визначенні рівня поширення мутацій, асоційованих зі стійкістю до АРВ-препаратів, у нещодавно інфікованих пацієнтів, які раніше не отримували АРТ, нами було виявлено 2 зразки вірусу (один від пацієнта з м. Києва, ще один - від пацієнта з Одеської області), що містили мінорні мутації до АРВ-препаратів: у 1 зразку було виявлено мутацію V75MV; в іншому були визначені мінорні мутації A62V та V179D. В даній групі пацієнтів основних мутацій, які сприяють утворенню резистентних до АРВ-препаратів варіантів ВІЛ, не виявлено.

Отримані дані дозволили зробити висновок, що в Україні відбувалося поширення резистентних варіантів ВІЛ, проте його рівень залишався низьким (<5%).

4.2 Вплив впровадження широкомасштабної АРТ на рівень первинної резистентності ВІЛ в регіонах України

Протягом 2007-2010 років нами проаналізовано 172 історії хвороб ВІЛ-позитивних пацієнтів, мешканців різних областей України, які перебували на диспансерному обліку в клініці ДУ „ІЕІХ ім. Л.В. Громашевського НАМН

України». Відібрано групу із 30 наївних пацієнтів, з них 10 нарахували вагітні жінки. Вік пацієнтів коливався в межах 17 – 24 років. У зразках плазми крові вказаних пацієнтів було визначено рівень вірусного навантаження ВІЛ (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Рівень вірусного навантаження ВІЛ у пацієнтів, які готувались до АРТ

№п/п	Пацієнт	Рік народження	Стать	Рівень ВН ВІЛ (РНК-копій/мл)	Область мешкання
1	Пацієнт 1	1986	жіноча*	1680	Київська
2	Пацієнт 2	1985	жіноча	12102	Київська
3	Пацієнт 3	1984	жіноча	4749	Хмельницька
4	Пацієнт 4	1985	чоловіча	6532	Хмельницька
5	Пацієнт 5	1986	жіноча*	20490	Волинська
6	Пацієнт 6	1987	чоловіча	283	Львівська
7	Пацієнт 7	1985	чоловіча	38759	Полтавська
8	Пацієнт 8	1984	чоловіча	190753	Полтавська
9	Пацієнт 9	1986	чоловіча	852	Полтавська
10	Пацієнт 10	1986	чоловіча	3752	Полтавська
11	Пацієнт 11	1985	жіноча*	4677	Івано-Франківська
12	Пацієнт 12	1985	жіноча	7943	Івано-Франківська
13	Пацієнт 13	1985	жіноча*	214	Харківська
14	Пацієнт 14	1986	чоловіча	10000	Полтавська
15	Пацієнт 15	1986	жіноча*	14791	Івано-Франківська
16	Пацієнт 16	1989	чоловіча	1148	Івано-Франківська
17	Пацієнт 17	1986	жіноча	12022	Чернігівська
18	Пацієнт 18	1986	чоловіча	269153	Чернігівська
19	Пацієнт 19	1985	чоловіча	234	Дніпропетровська
20	Пацієнт 20	1985	чоловіча	5012	Дніпропетровська
21	Пацієнт 21	1987	жіноча*	2399	Дніпропетровська
22	Пацієнт 22	1984	жіноча*	513	Дніпропетровська
23	Пацієнт 23	1987	жіноча	977	Дніпропетровська
24	Пацієнт 24	1986	жіноча	5888	Дніпропетровська
25	Пацієнт 25	1989	жіноча	4266	Київська
26	Пацієнт 26	1986	жіноча*	16982	Хмельницька
27	Пацієнт 27	1990	жіноча	468	Хмельницька
28	Пацієнт 28	1991	жіноча*	26915	Хмельницька
29	Пацієнт 29	1985	жіноча	437	Чернігівська
30	Пацієнт 30	1985	жіноча*	20893	Київська

*Вагітні ВІЛ-позитивні жінки

Рівень вірусного навантаження ВІЛ в зазначеній групі коливався в межах від 214 до 269153 РНК-копій/мл і в середньому становив 22829,47 РНК-копій на 1 мл плазми крові. З 30 обстежених пацієнтів у 8 осіб рівень вірусного

навантаження не перевищував 1 тис. РНК-копій/мл плазми крові, у 12 осіб цей показник знаходився в межах 1 тис. – 10 тис. РНК-копій/мл плазми, у 8 осіб – в межах 10 тис. – 100 тис. РНК-копій/мл, у 2 – значення цього показника перевищувало 100 тис. РНК-копій/мл плазми крові.

В 10 зразках крові рівень ВІЛ виходив за межі чутливості тест-системи ViroSeq (був менше 2000 РНК-копій/мл), тому для секвенування геному ВІЛ підготовлено тільки 20.

З відібраних 20 зразків плазми крові з рівнем вірусного навантаження ВІЛ більше 2 тис. РНК-копій/мл, 7 були отримані від ВІЛ-інфікованих вагітних жінок.

При дослідженні генетичного матеріалу, одержаного від наївних пацієнтів, які готувались до АРТ, мутацій в регіонах гену *pol*, асоційованих зі стійкістю до антиретровірусних препаратів, виявлено не було. В трьох зразках (від пацієнтів №7, №18, №26) було визначено наявність мутацій, які відносяться до поліморфічних заміни. У гені протеази це мутації E35D, M36I, R41K, H69K, L89M, у гені зворотної транскриптази - V35T, K122E, D123S, K173LSA, Q207A, R211S, V245MTK, A272P, T286A, E291D, I293V, T294T, I326V. Природні поліморфічні заміни у геномі вірусу виникають та селектуються не під впливом антиретровірусних препаратів. Проте питання їх зв'язку з розвитком резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів на сьогодні залишається відкритим та активно досліджується. Слід відзначити, що достовірної різниці між частотою виявлення поліморфічних заміни у зразках крові ВІЛ-інфікованих вагітних жінок та решти пацієнтів не було.

Для того, щоб оцінити, чи вплинуло впровадження широкомасштабної АРТ на рівень первинної резистентності ВІЛ, в 2007 році були проведені наступні дослідження з визначення мутацій резистентності ВІЛ в зразках крові наївних, нещодавно інфікованих пацієнтів.

В 2009 році нами організовані наступні дослідження з 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 - 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). Загалом було відібрано та відправлено до Франції 205 зразків СКК.

Отримано наступні результати (табл.4.2).

Таблиця 4.2

**Рівень поширення первинної резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів
в регіонах України**

Регіон	Отримано якісних результатів за геном		Наявність мутацій резистентності ВІЛ					
	ЗТ	ПР	до ІІІ	рівень поширення рез.	до НІЗТ	рівень поширення рез.	до ННІЗТ	рівень поширення рез.
Донецьк (n=51)	34	34	0	<5%	0	<5%	0	<5%
Херсон (n=52)	43	33	0	н/о	0	<5%	1 (K101E)	н/о
Київ (n=47)	33	34	1 (I47V)	н/о	1 (D67N), 1 (V75T, Y115F, M184V)	>5%	1 (V106M, Y188C)	н/о
Одеса (n=55)	47	47	1 (M46I)	<5%	1 (K219R)	<5%	0	<5%

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 (ІІІ, НІЗТ, ННІЗТ) в Донецькому регіоні не перевищував 5%.

Із Херсонського обласного центру СНІДу було отримано 52 зразки СКК. Аналіз перших 34-х зразків не виявив мутацій резистентності до ІІ та НІЗТ. Це дало можливість класифікувати рівень первинної резистентності ВІЛ до ІІ та НІЗТ як низький (<5%). Що стосується препаратів класу ННІЗТ, то в одному зразку СКК було виявлено мутацію К101Е. 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 визнаний 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 ІІ (М46І) та ще в одному – мутацію резистентності до НІЗТ (К219R). Генотипування ділянок ІІ та ЗТ наступних 13 зразків не виявило додаткових мутацій резистентності ВІЛ, тому рівень первинної резистентності до препаратів класів ІІ 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 ІІ (І47V). 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 (до НІЗТ) та ще в одному – незвичайно високу 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.

Висновки за розділом 4

Обидва дослідження з вивчення первинної резистентності ВІЛ мали певні обмеження, були виконані на різних когортах пацієнтів, використовували різні методи і способи інтерпретації результатів. Проте вони наочно продемонстрували, що проблема інфікування стійкими формами ВІЛ в Україні існує і що швидке розширення масштабів АРТ в майбутньому може призвести до зростання частоти первинної резистентності ВІЛ до АРВП та унеможливити лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Перелік публікацій за матеріалами розділу 4:

1. Molecular epidemiology of HIV type 1 in Ukraine: Birthplace of an epidemic / M.D. Saad, A.M. Shcherbinskaya, Y. Nadai, Y.V. Kruglov, S.V. Antonenko, M.G. Lyulchuk [et al.]. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2006. V. 22 (8). P. 709–714.
2. Люльчук М.Г. Характеристика первинної резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів в Україні. *Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби)*. 2014. № 1–2 (22). С.15–18.
3. Характеристика первичной распространенности резистентных штаммов ВИЧ на разных стадиях эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Украине / М.Г. Люльчук, Н.А. Бабий, А.М. Щербинская, С.В. Антоненко, С.И. Доан. *III конференция по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии: материалы конференции* (г. Москва, 28–30 октября 2009 г.). Москва, 2009. Т.1. С. 43.
4. Моніторинг резистентності ВІЛ в Україні в умовах розширення масштабів АРТ / М.Г. Люльчук, А.М. Щербінська, Н.О. Бабій, В.В. Кирпичова. *Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист: матеріали науково-практичної конференції, присвяченої*

- щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та 120-річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (м. Київ, 12–13 жовтня 2016 р.). Київ, 2016. С. 66–67.
5. Проблема резистентності ВІЛ до різних класів АРВ-препаратів / М.Г. Люльчук, А.М. Щербінська, Н.О. Бабій, В.В. Кирпічова. *Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека: матеріали науково-практичної конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського, приуроченої до 130-річчя від дня його народження* (м. Київ, 12-13 жовтня 2017р.). Київ, 2017. С. 110–111.
 6. Люльчук М.Г., Задорожная В.И., Щербинская А.М. Проблема резистентности ВИЧ в Украине. *Молекулярная диагностика – 2018: материалы Международной научно-практической конференции* (г. Минск, 27–28 сентября 2018 г.). Минск, 2018. С. 400.
 7. Марієвський В.Ф., Доан С.І., Люльчук М.Г., Бабій Н.О. Спосіб приготування зразків сухих крапель крові для проведення молекулярно-генетичних досліджень: пат. 66454 Україна. № u201105359; заявл. 27.04.2011; опубл. 10.01.2012, Бюл. № 1, 2012. 6 с.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ЧАСТОТИ ФОРМУВАННЯ НАБУТОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ВІЛ У ВІЛ-ПОЗИТИВНИХ ДОРОСЛИХ ПАЦІЄНТІВ НА ТЛІ ПРИЙОМУ АРВ-ПРЕПАРАТІВ

5.1 Частота виявлення набутої резистентності ВІЛ у пацієнтів з однією схемою терапії в анамнезі (когортні дослідження)

Нами проведено ряд досліджень з вивчення частоти формування резистентності ВІЛ на тлі прийому антиретровірусних препаратів, одне з яких в 2009 році було організовано в регіонах, де реєструвалася значна кількість нових випадків ВІЛ-інфекції і де протягом останніх 5 років впроваджувалася програма розширення доступу до АРТ. Так, до участі у дослідженні були залучені Кримський республіканський, Донецький, Дніпропетровський, Миколаївський, Одеський обласні та Київський міський центри профілактики і боротьби зі СНІД.

Кожний заклад відбирав до групи дослідження ВІЛ-позитивних осіб, які відповідали необхідним критеріям:

- підтверджений діагноз ВІЛ-інфекції;
- перебування на диспансерному обліку та отримання медичної допомоги в центрах СНІДу обраних регіонів;
- наявність показань до призначення АРТ;
- інформована згода щодо участі у дослідженнях;

*Примітка: в дослідження також залучалися пацієнти, які в минулому приймали моно- або бітерапію, хіміопрофілактику вертикальної передачі ВІЛ від матері до дитини.

Критерії виключення:

- наявність в анамнезі даних щодо отримання комбінованої АРТ та її припинення з будь-яких причин протягом останніх 12 місяців.

В групу дослідження увійшли:

- 107 пацієнтів Кримського республіканського центру СНІДу;
- 118 – Дніпропетровського обласного;
- 110 – Донецького обласного;
- 107 – Миколаївського обласного;
- 110 – Одеського обласного;
- 124 – Київського міського.

Загалом було проаналізовано 676 історій хвороб. В Одеському обласному та Київському міському центрах СНІДу більшість склали чоловіки, в Дніпропетровському обласному центрі – жінки. Проте загалом по 6-ти ЗОЗ достовірної різниці за статевою приналежністю між учасниками не було ($p < 0,05$), співвідношення чоловіків до жінок як 1,2:1 (рис. 5.1).

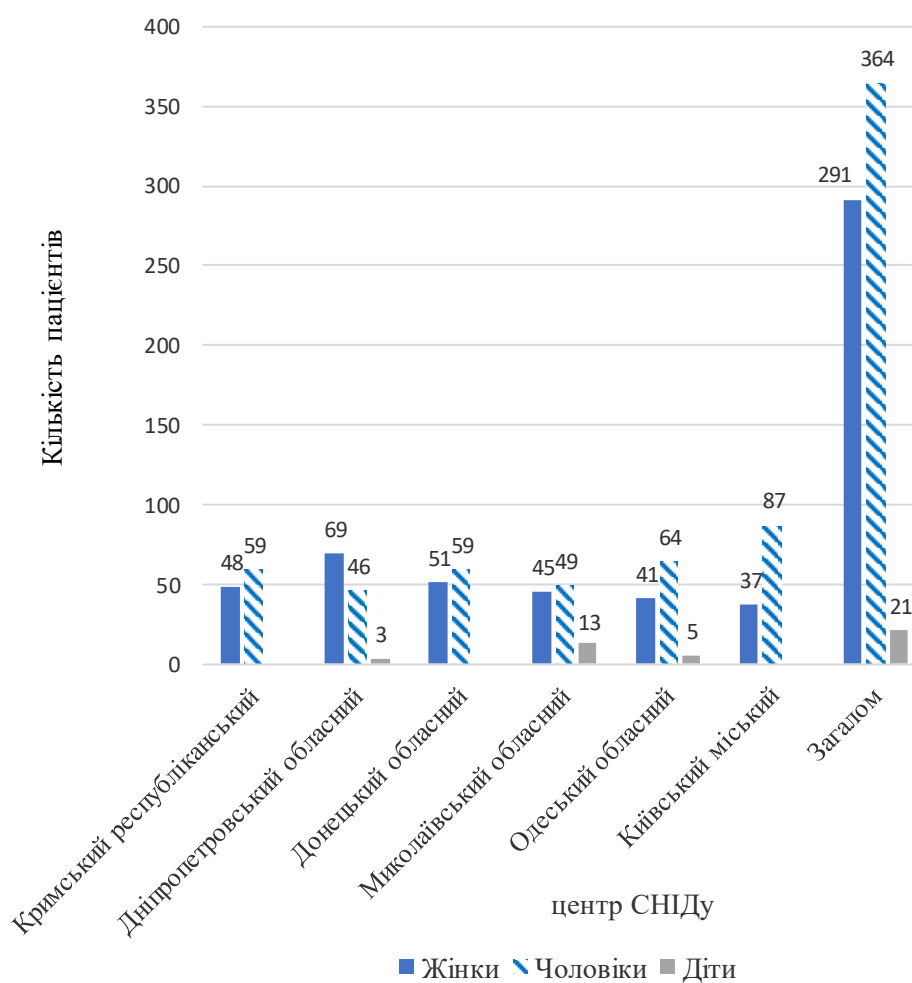


Рис. 5.1 Розподіл за статтю пацієнтів, залучених у групу дослідження

Діти у віці до 18 років, народжені ВІЛ-інфікованими матерями, нарахували 3,1% (21 дитина: 7 хлопців та 14 дівчат).

Загалом кількість інфікованих статевим та парентеральним шляхом була майже однаковою (48,5% та 46,7% відповідно). (табл. 5.1)

Таблиця 5.1

Розподіл за шляхом інфікування пацієнтів, залучених у групу дослідження

Центр СНІДу	Парентеральний шлях		Статевий шлях		Вертикальна трансмісія		Невизначений шлях		Разом абс.
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Кримський республіканський	47	43,9%	60	56,1%	0		0		107
Дніпропетровський обласний	44	37,3%	66	55,9%	3	2,5%	5	4,2%	118
Донецький обласний	53	48,2%	53	48,2%	0		4	3,6%	110
Миколаївський обласний	45	42,1%	49	45,8%	13	12,1%	0		107
Одеський обласний	44	40,0%	59	53,6%	5	4,5%	2	1,8%	110
Київський міський	83	66,9%	41	33,1%	0		0		124
Всього	316	46,7%	328	48,5%	21	3,1%	11	1,6%	676

Після відбору у групу дослідження більшість пацієнтів (80,5%) були обстежені на рівень вірусного навантаження (ВН) ВІЛ (табл. 5.2).

Встановлено, що із 544 обстежених у 19 (3,49%) пацієнтів рівень ВН ВІЛ був невисоким і знаходився в межах від 40 до 1000 РНК-копій/мл, у 255 (46,88%) – від 1 тис. до 100 тис. РНК-копій/мл плазми, у 217 (39,89%) - від 100 тис. до 1 млн. РНК-копій/мл, а у 53 (9,74%) осіб – значення цього показника було дуже високим та перевищувало 1 млн. РНК-копій/мл плазми крові. В 2009 році відбір пацієнтів на терапію здійснювався за рівнем СД4 лімфоцитів й показанням до початку АРТ була кількість СД4 лімфоцитів <350 кл/мкл,

проте якщо рівень ВН ВІЛ перевищував 100 тис. РНК-копій/мл, рекомендувалося розпочинати АРТ незалежно від імунного стану, оскільки в при такому рівні ВН ВІЛ існував ризик швидкого падіння кількості СД4-лімфоцитів (більш ніж на 120 клітин на рік). В нашому дослідженні за рівнем вірусного навантаження (>100 000 РНК-копій/мл) мали показання до початку АРТ 270 (49,63%) пацієнтів, проте можливість отримати лікування надавалася всім учасникам досліджень, незалежно від ВН ВІЛ.

Таблиця 5.2

Показники рівня ВН ВІЛ у пацієнтів групи дослідження перед початком АРТ

Центр СНІДу		Рівень ВН ВІЛ, РНК-копій/мл					Всього
		<40	від 40 до 1000	від 1000 до 100тис.	від 100тис. до 1 млн.	>1 млн.	
Кримський республіканський	абс.	0	3	33	27	12	75
Дніпропетровський обласний	абс.	0	2	56	37	6	101
Донецький обласний	абс.	0	7	51	33	6	97
Миколаївський обласний	абс.	0	2	38	31	6	77
Одеський обласний	абс.	0	3	43	44	7	97
Київський міський	абс.	0	2	34	45	16	97
Загалом	абс.	0	19	255	217	53	544
	M±m, %		3,49±0,79	46,88±2,14	39,89±2,10	9,74±1,27	

Дослідження отримали назву «когортних», оскільки учасники протягом визначеного періоду часу (в 2009 році) почали прийом АРВ-препаратів.

Рівень ВН ВІЛ - це найперший індикатор успіху або невдачі лікування. Встановлено, що при низькому рівні ВН (менш 40-50 РНК-копій/мл) формування резистентних штамів вірусу не відбувається – це найбільш вагомий аргумент на користь підтримки вірусного навантаження на низькому рівні впродовж тривалого часу [433].

Ознакою ефективної терапії протягом перших 4 тижнів є швидке зниження рівня РНК ВІЛ (α -спад) внаслідок дії лікарських препаратів на вільні віріони ВІЛ у плазмі крові та на ВІЛ в інфікованих CD4-лімфоцитах. Надалі відбувається наступне зниження вірусного навантаження (β -спад) за рахунок противірусної дії препаратів на уражені вірусом макрофаги та інші резервуари ВІЛ, включаючи дендритні клітини лімфатичних фолікулів. Бета-спад є більш тривалим та менш вираженим. Максимальний противірусний ефект в цьому випадку очікується через 4-6 місяців [433].

Показником вірусологічної ефективності АРТ вважається невизначальний рівень ВН ВІЛ (нами застосовувалися діагностичні набори Abbott, де невизначальним є рівень ВН ВІЛ менше 40 РНК-копій/мл).

Показником вірусологічної неефективності лікування є рівень ВН вище 1000 РНК-копій/мл через 6 місяців від початку АРТ. Причинами вірусологічної невдачі лікування можуть бути порушення режиму прийому препаратів, недоліки у виборі схеми АРТ, формування резистентності вірусу до АРВ-препаратів. В цьому випадку необхідно встановити можливі причини невдачі лікування для вибору тактики подальшого ведення пацієнта.

Встановлено, що у переважної більшості (69,57 \pm 1,98)% ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які знаходилися на АРТ більше 6 місяців, рівень вірусного навантаження ВІЛ не перевищував 40 РНК-копій/мл, що підтверджувало ефективність призначених схем лікування. Загалом протестовано 539 зразків крові на рівень ВН ВІЛ через 6 місяців АРТ (табл.5.3).

У 31 (5,75 \pm 1,00)% пацієнта через 6 місяців від початку терапії виявлено рівень вмісту РНК ВІЛ в плазмі крові більше 1000 РНК-копій/мл, що навпаки свідчило про відсутність вірусологічної неефективності застосованих схем АРТ.

Ще у 133 осіб (24,68 \pm 1,86)% через 6 місяців від початку лікування показники ВН ВІЛ коливались від 40 до 1000 РНК-копій/мл. ВН ВІЛ, що знаходиться в межах від 40 до 1000 РНК-копій/мл – це так званий «бліп» або тимчасове зростання ВН ВІЛ вище невизначального рівня. При отриманні

такого результату рекомендується обстежити пацієнта повторно через 4 тижні після попереднього тестування [433].

Таблиця 5.3

Показники рівня ВН ВІЛ у ВІЛ-позитивних пацієнтів когортних досліджень через 6 місяців після початку АРТ

Центр СНІДу		Рівень ВН ВІЛ, РНК-копій/мл			
		<40	від 40 до 1000	>1000	Всього
Кримський республіканський	абс.	69	12	6	87
	M±m, %	79,31±4,34	13,79±3,70	6,90±2,72	
Дніпропетровський обласний	абс.	53	21	1	75
	M±m, %	70,67±5,26	28,00±5,18	1,33±1,32	
Донецький обласний	абс.	83	13	2	98
	M±m, %	84,69±3,64	13,27±3,43	2,04±1,43	
Миколаївський обласний	абс.	47	32	9	88
	M±m, %	53,41±5,32	36,36±5,13	10,23±3,23	
Одеський обласний	абс.	59	34	6	99
	M±m, %	59,60±4,93	34,34±4,77	6,06±2,40	
Київський міський	абс.	64	21	7	92
	M±m, %	69,57±4,80	22,83±4,38	7,61±2,76	
Загалом	абс.	375	133	31	539
	M±m, %	69,57±1,98	24,68±1,86	5,75±1,00	

110 осіб (82,71±3,28)% з цієї групи через 4 тижні були повторно обстежені.

Встановлено, що у 78 осіб (58,65±4,27)% рівень ВН ВІЛ через 4 тижні зменшився до невизначального (<40 РНК-копій/мл), що вказувало на те, що попереднє зростання рівня вірусного навантаження мало тимчасовий характер (табл.5.4).

Слід відзначити, що підвищення рівня ВН може бути пов'язано з особливостями реплікації ВІЛ, з погіршенням клінічного та імунологічного стану пацієнта або з порушенням режиму прийому АРВ-препаратів [434].

Таблиця 5.4

Результати повторного обстеження пацієнтів на рівень ВН ВІЛ

Центр СНІДу		Рівень ВН ВІЛ, РНК-копій/мл			
		<40	від 40 до 1000	>1000	Всього
Кримський республіканський	абс.	4	4	2	10
Дніпропетровський обласний	абс.	13	1	0	14
Донецький обласний	абс.	9	4	0	13
Миколаївський обласний	абс.	21	5	1	27
Одеський обласний	абс.	20	7	3	30
Київський міський	абс.	11	5	0	16
Загалом	абс.	78	26	6	110
	M±m, %	70,91±4,27	23,64±3,44	5,45±1,80	

У 26 осіб (19,55±3,44)% при повторному обстеженні показники ВН ВІЛ, як і раніше, коливались від 40 до 1000 РНК-копій/мл. «Бліпи», які часто повторюються, можуть бути зумовлені недостатньою ефективністю терапії за рахунок формування резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів. Згідно «Клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків», затвердженого Наказом МОЗ України №551 від 12.07.2010р., пацієнти з рівнем ВН ВІЛ від 40 до 1000 РНК-копій/мл (за результатами двох послідовних досліджень, проведених з інтервалом не менше 4 тижнів, але не більше 12 тижнів) мали розглядатися як кандидати на посилення або заміну схеми лікування. Це, як правило, дозволяє попередити накопичення мутацій резистентності ВІЛ та підвищити ймовірність успіху лікування при призначенні наступних схем АРТ[435].

У незначній кількості пацієнтів (5,45±1,80)% повторне встановлення рівня ВН ВІЛ підтвердило вірусологічну невдачу АРТ. В цьому випадку, перш за все, рекомендується оцінити так звану «прихильність» пацієнта до лікування (дотримання пацієнтом режиму прийому препаратів), провести моніторинг терапевтичних доз антиретровірусних препаратів (визначити

концентрацію лікувальної речовини або її метаболітів у плазмі крові, якщо цей метод є доступним), провести дослідження щодо наявності мутацій резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів.

З перших місяців лікування з групи дослідження почали вибувати пацієнти (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Кількість пацієнтів, які вибули з когортних досліджень

Центр СНІДу	Кількість учасників на початку когортних досліджень	Кількість осіб, які вибули з групи когортних досліджень	
		абс.	%
Кримський республіканський	107	36	33,6%
Донецький обласний	110	17	15,5%
Дніпропетровський обласний	118	38	32,2%
Миколаївський обласний	107	29	27,1%
Одеський обласний	110	17	15,5%
Київський міський	124	37	29,8%
Всього	676	174	25,7%

До основних причин вибуття увійшли:

- переїзд до іншої місцевості;
- перехід на схему АРТ другого ряду з-за наявності вірусологічної неефективності АРТ першого ряду через 6 та більше місяців терапії;
- самостійне припинення прийому АРТ;
- смерть пацієнта.

Загалом з групи досліджень вибуло 174 особи (25,7%). Більшість тих, хто вибув, склали пацієнти Дніпропетровського обласного, Київського міського та Кримського республіканського центрів СНІДу:

Найчастіше (в 49,7% випадків) пацієнти вибували внаслідок порушень режиму прийому АРВ-препаратів, до яких можна віднести неявку на прийом до лікаря, нерегулярний прийом АРВ-препаратів, відмову від АРТ (табл. 5.6).

Аналіз даних історій хвороб пацієнтів показав, що в Кримському республіканському та Донецькому обласному центрах режим прийому ліків та графіки візитів до лікаря частіше порушували споживачі ін'єкційних наркотиків, а в Дніпропетровському та Миколаївському обласних центрах – інфіковані статевим гетеросексуальним шляхом. Тобто, далеко не в усіх випадках низька прихильність до АРТ була притаманна тільки споживачам ін'єкційних наркотиків.

Таблиця 5.6

Причини вибуття пацієнтів з когортних досліджень

№ п/п	Назва регіонального сайту (Центру СНІДу)		Причини вибуття пацієнтів					Всього вибуло пацієнтів
			Смерть пацієнта	Неявка на прийом до лікаря або відмова від АРТ	Зміна місця проживання	Відміна АРТ внаслідок важкості стану	Заміна схеми на II ряд	
1	Кримський республіканський	абс.	6	18	1	2	9	36
2	Дніпропетровський обласний	абс.	7	21	8	2		38
3	Донецький обласний	абс.	13	3			1	17
4	Миколаївський обласний	абс.	5	21	3			29
5	Одеський обласний	абс.	6	9	2			17
6	Київський міський	абс.	24	11	2			37
7	Всього	абс.	61	83	16	4	10	174
		M±m, %	35,1±3,5	47,7±3,7	9,2±2,1	2,3±1,1	5,8±1,7	

Причини смерті всіх померлих протягом 2009-2012 років пацієнтів наведені у таблиці 5.7.

Статистичний аналіз отриманих даних показав, що за частотою смертності достовірної різниці між жінками і чоловіками, а також між споживачами ін'єкційних наркотиків та інфікованими статевим шляхом не було ($p > 0,05$). Найчастіше (45,9%) пацієнти вмирали від коінфікування ВІЛ/туберкульоз (рис. 5.2).

Таблиця 5.7

Причини смерті пацієнтів–учасників когортних досліджень

Причини смерті	Назва центру СНІДу						Всього	
	Кримський респ.	Дніпропетровськ. обл.	Донецький обл.	Миколаївський обл.	Одеський обл.	Київський міськ.	абс.	M±m, %
	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.		
ВІЛ/ТБ	2	2	9	1	4	10	28	45,90±6,38
злаякісні пухлини		2		2	1	4	9	14,75±4,54
менінгоенцефаліти (в т.ч. токсоплазмозний, криптококковий)	4					3	7	11,47±4,08
саркома Капоші		2	1				3	4,91±2,77
цироз печінки			1	1		2	4	6,56±3,17
г.серцева недост.			2		1	1	4	6,56±3,17
інші		1	1			3	5	8,19±3,51
невідомо						1	1	1,63±1,63
Всього	6	7	13	5	6	24	61	

У 10-ти пацієнтів діагностовано «інші» причини смерті, серед яких:

- міліарний туберкульоз – 1 випадок;
- лімфосаркома – 1;
- рак шлунку – 1;
- рак матки – 1;
- вогнищевий енцефаліт – 1;
- сепсис – 1;
- двобічна тотальна пневмонія – 1;
- декомпенсований цироз печінки – 1;

- гостра серцева недостатність – 1;
- передозування наркотиків – 1.

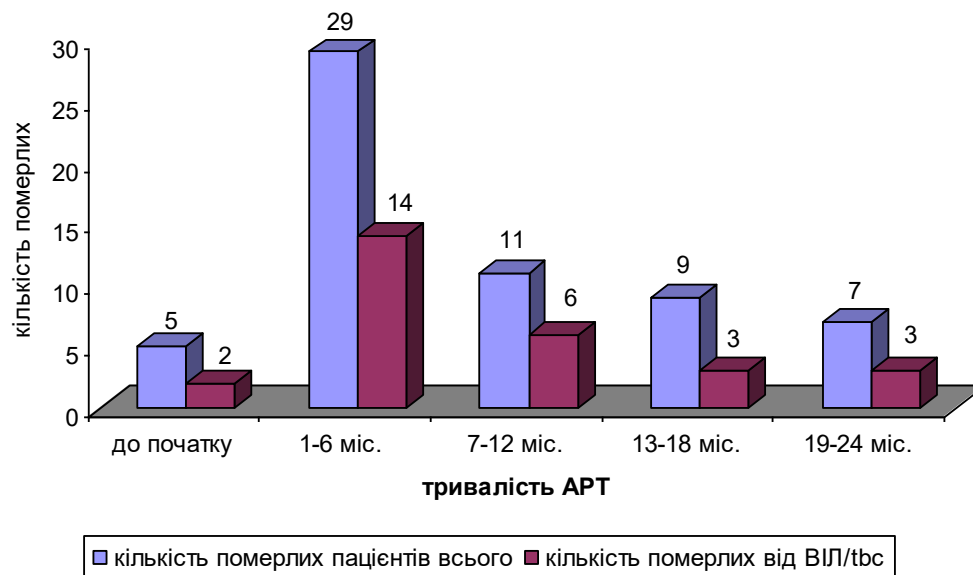


Рис. 5.2 Кількість померлих пацієнтів, в тому числі від ВІЛ/туберкульоз

Майже п'ята частина (10 осіб – 16,66%) пацієнтів померли більш ніж через півроку після початку АРТ, незважаючи на те, що терапія була ефективною і рівень ВН ВІЛ був нижче 40 РНК-копій/мл. На тлі ефективної АРТ пацієнти вмирали від туберкульозного менінгоенцефаліту, туберкульозу легень, міліарного туберкульозу, раку матки, Саркоми Капоші, гострої серцевої недостатності.

Після вибуття 174 пацієнтів у дослідній групі залишилось 502 особи, з яких 269 осіб (53,59±2,23)% становили чоловіки, 233 (46,41±2,23)% – жінки (табл. 5.8).

Серед пацієнтів, які залишилися в групі дослідження, 44,6% були інфіковані парентеральним шляхом, 50,4% – статевим, 3,4% - шляхом вертикальної трансмісії (від ВІЛ-інфікованої матері до дитини), у 1,6% (5 жінок та 3 чоловіків) - шлях інфікування не встановлено (рис. 5.3).

Серед споживачів ін'єкційних наркотиків достовірно ($p < 0,05$) більшість становили чоловіки – 186 осіб (83%), співвідношення чоловіків та жінок як 4,9:1.

Таблиця 5.8

Розподіл пацієнтів, які залишилися в когортних дослідженнях, за статтю та шляхом інфікування

Центр СНІДу	стать		Шлях інфікування				Всього
			парентеральний	статеви й	вертикал ьна трансмісі я	невизнач ений	
Кримський республіканськ ий	Ч	абс.	24	10	0	0	34
	Ж	абс.	5	32	0	0	37
	Всього	абс.	29	42	0	0	71
Дніпропетровс ький обласний	Ч	абс.	24	10	1	0	35
	Ж	абс.	5	36	1	3	45
	Всього	абс.	29	46	2	3	80
Донецький обласний	Ч	абс.	36	10	0	2	48
	Ж	абс.	6	38	0	1	45
	Всього	абс.	42	48	0	3	93
Миколаївський обласний	Ч	абс.	25	8	3	0	36
	Ж	абс.	8	27	7	0	42
	Всього	абс.	33	35	10	0	78
Одеський обласний	Ч	абс.	34	18	2	1	55
	Ж	абс.	2	32	3	1	38
	Всього	абс.	36	50	5	2	93
Київський міський	Ч	абс.	43	18	0	0	61
	Ж	абс.	12	14	0	0	26
	Всього	абс.	55	32	0	0	87
Загалом	Ч	абс.	186	74	6	3	269
		M±m, %	37,05±2,16	14,74±1, 58	1,20±0,49	0,60±0,34	53,59±2, 23
	Ж	абс.	38	179	11	5	233
		M±m, %	7,57±1,18	35,66±2, 14	2,19±0,65	1,00±0,44	46,41±2, 23
Всього	абс.	224	253	17	8	502	
	M±m, %	44,62±2,22	50,40±2, 23	3,39±0,81	1,59±0,56		

Серед пацієнтів із статевим шляхом інфікування достовірно ($p < 0,05$) переважали жінки: чоловіків – 74 (29,3%), жінок – 179 (70,7%), співвідношення чоловіків та жінок – 0,4:1. Група ВІЛ-позитивних дітей складалася з 11 дівчат та 7 хлопців.

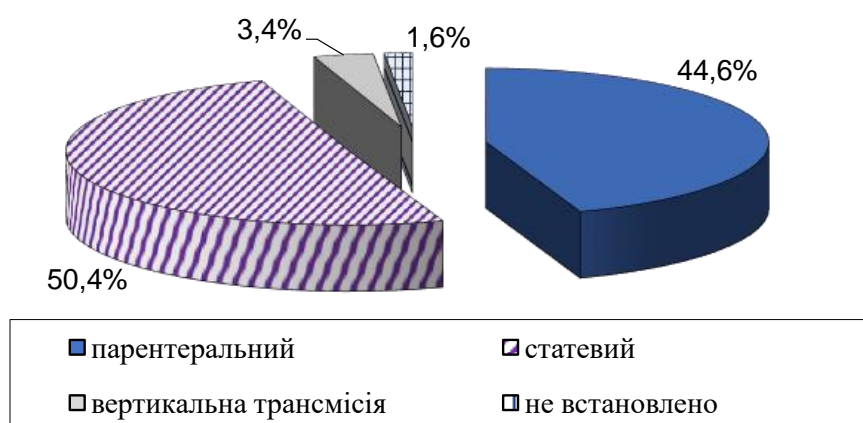


Рис. 5.3 Розподіл за шляхом інфікування пацієнтів, які залишилися в групі когортних досліджень

За віком пацієнти розподілялися таким чином:

- менше 20 років – 18 ($3,57 \pm 0,78$)% осіб;
- від 20 до 29 років – 94 ($18,75 \pm 1,65$)%;
- від 30 до 39 років – 255 ($50,89 \pm 2,11$)%;
- 40 років і більше – 135 ($26,79 \pm 1,87$)%.

Згідно з «Клінічним протоколом антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків», затвердженим Наказом МОЗ України №551 від 12.07.2010р., рівень ВН ВІЛ у пацієнтів, які отримували АРТ, мав визначатися кожні 6 місяців за умови стабільної клінічної ситуації [435].

Через 12 місяців терапії 483 пацієнта когортних досліджень пройшли наступне обстеження на рівень ВН ВІЛ (табл. 5.9).

Проведений аналіз підтвердив наявність вірусологічної ефективності лікування у переважної більшості осіб ($78,47 \pm 1,87$)%.

Проте у 25 (5,18±1,01)% пацієнтів виявлено вірусологічну неефективність застосованих схем АРВ-терапії (рівень РНК ВІЛ більше 1000 РНК-копій/мл).

Таблиця 5.9

Показники рівня ВН ВІЛ у ВІЛ-позитивних пацієнтів когортних досліджень через 12 місяців після початку АРТ

Центр СНІДу		Рівень ВН ВІЛ, РНК-копій/мл			
		<40	від 40 до 1000	>1000	Всього
Кримський республіканський	абс.	63	8	8	79
	М±m, %	79,75±4,52	10,13±3,39	10,13±3,39	
Дніпропетровський обласний	абс.	53	6	0	59
	М±m, %	89,83±3,93	10,17±3,93		
Донецький обласний	абс.	77	19	0	96
	М±m, %	80,21±4,07	19,79±4,07		
Миколаївський обласний	абс.	63	9	5	77
	М±m, %	81,82±4,40	11,69±3,66	6,49±2,81	
Одеський обласний	абс.	63	28	5	96
	М±m, %	65,63±4,85	29,17±4,64	5,21±2,27	
Київський міський	абс.	60	9	7	76
	М±m, %	78,95±4,68	11,84±3,71	9,21±3,32	
Загалом	абс.	379	79	25	483
	М±m, %	78,47±1,87	16,36±1,68	5,18±1,01	

При наступному обстеженні через 24 місяці АРТ частота вірусологічної неефективності терапії в групі дослідження дещо знизилася: рівень ВН ВІЛ > 1000 РНК-копій/мл виявлено в 11 випадках (2,22%). Випадки вірусологічної неефективності терапії виявлено у пацієнтів Миколаївського, Одеського обласних та Київського міського центрів СНІДу.

Загалом визначено, що зі збільшенням тривалості терапії частота вірусологічної неефективності терапії знижувалася: з 5,75% через 6 місяців АРТ до 2,5% через 24 місяці (табл.5.10).

Вірусологічна неефективність АРТ, з одного боку, може свідчити про формування стійкості вірусу до певних препаратів (виявити це можна за допомогою методу секвенування геному ВІЛ), з іншого боку – зростання рівня ВН ВІЛ може бути також наслідком тимчасових порушень пацієнтами режиму прийому препаратів.

Таблиця 5.10

Частота вірусологічної неефективності АРТ у пацієнтів когортних досліджень на 6-му, 12-му та 24-му місяці лікування

Центр СНІДу	Через 6 місяців АРТ		Через 12 місяців АРТ		Через 24 місяці АРТ	
	Протестовано зразків крові, абс.	виявлено вірусол. неефективність АРТ, абс.	Протестовано зразків крові, абс.	виявлено вірусол. неефективність АРТ, абс.	Протестовано зразків крові, абс.	виявлено вірусол. неефективність АРТ, абс.
Кримс. респ.	87	6	79	8	61	0
Дніпропетр.	87	3	59	0	56	0
Донецьк.	75	2	96	0	94	0
Миколаївс. бк.	88	9	77	5	78	5
Одеський	92	6	96	5	83	2
Київськ. міськ.	99	7	76	7	73	4
Всього	539	31 (5,75%)	483	25 (5,18%)	445	11 (2,5%)

Для встановлення причин вірусологічної неефективності АРТ, зразки плазми крові пацієнтів з рівнем вірусного навантаження більше 2000 РНК-копій/мл було підготовлено для молекулярно-генетичного аналізу геному ВІЛ (тестувалися зразки крові з рівнем ВН ВІЛ більше 2000 РНК-копій/мл, оскільки чутливість застосованих нами тест-системи «ViroSeq™ Genotyping System v.2.1» складає 2000 РНК-копій/мл).

Просеквеновано 49 зразків плазми крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які приймали АРТ протягом 6 (21 зразок), 12 (22 зразки) та 24 (6 зразків) місяців.

В Кримському республіканському центрі СНІДу вірусологічну неефективність лікування через 6 місяців терапії встановлено у 6 пацієнтів: всі

чоловіки, двоє інфіковані статевим шляхом, 4 – парентеральним (люди, які вживають ін'єкційні наркотики - ЛВІН). Всі пацієнти знаходилися на схемах АРТ, що склалися з двох нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ): Зидовудин/Ламівудин (AZT/ЗТС) або Тенофовір/Ламівудин (TDF/ЗТС), або Тенофовір/Емтрицитабін (TDF/FTC), при цьому третім препаратом був ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (ННІЗТ) Ефавіренз (EFV) або інгібітор протеази Лопінавір/Ритонавір (LpV/rtv).

Пацієнти на AZT/ЗТС (42АРК та 31АРК) не мали основних (значимих) мутацій резистентності ВІЛ (у пацієнта 31АРК виявлено так звану «мінорну» мутацію резистентності ВІЛ (L10ІL), яка безпосередньо не впливає на стійкість вірусу до АРВ-препаратів) (табл. 5.11).

У 4-х зразках пацієнтів, які знаходилися на схемах АРТ з TDF+ЗТС/FTC виявлені мутації резистентності ВІЛ до НІЗТ та ННІЗТ.

Таблиця 5.11

Мутації резистентності ВІЛ у зразках крові пацієнтів когортних досліджень з Кримського республіканського центру СНІДу через 6 місяців АРТ

Код пацієнта	Стать	Шлях передачі ВІЛ	Схема АРТ	Мутації резистентності			Рівень ВН ВІЛ, РНК-копій/мл
				до ІІ	до НІЗТ	до ННІЗТ	
31АРК	ч	СІН	AZT/ЗТС/EFV	L10ІL	немає	немає	75807
42АРК	ч	статевий	AZT/ЗТС/EFV	немає	немає	немає	96144
80АРК	ч	СІН	TDF/ЗТС/EFV	немає	A62AV, K65R, M184MV, T215A	K101HN, Y181C, G190S	150571
84АРК	ч	СІН	TDF/FTC/EFV	немає	K65R, D67DG	K101E, Y181CY, G190S	10815
90АРК	ч	СІН	TDF/FTC/EFV	немає	L74I, M184V, K219E	L100I, K101E, Y181C, G190S	1583384
91АРК	ч	статевий	TDF/FTC/EFV	немає	K65R, V75L, M184V	K101EK, G190S, M230LM	83353

В більшості зразків крові пацієнтів Кримського республіканського центру СНІДу виявлено цілий спектр мутацій до ННІЗТ (L100I, K101E/ЕК/НН, Y181C/CY, G190S, M230LM), що викликають резистентність ВІЛ високого рівня до Ефавірензу (EFV) та Невірапіну (NVP), низького – до Етравірину (ETR). При наявності хоча б однієї з цих мутацій терапію препаратом групи ННІЗТ необхідно припинити, оскільки продовження його прийому на тлі недостатньої вірусологічної відповіді вірусу на терапію з досить значною вірогідністю призведе до зростання кількості мутацій резистентності ВІЛ до всього переліку ННІЗТ (в тому числі до препаратів із групи ННІЗТ, які ще знаходяться на стадії розробки).

В Миколаївському обласному центрі СНІДу група пацієнтів з вірусологічною неефективністю через 6 місяців терапії, складалася з двох жінок, двох чоловіків та однієї дитини (хлопчик 1,5 роки). Дитина була інфікована вертикальним шляхом від матері, дорослі - статевим шляхом. Троє пацієнтів знаходилися на лікуванні за схемою AZT/3TC/EFV, одна жінка – за схемою ABC/ddI/Lpv/r, хлопчик отримував AZT/3TC/Lpv/r (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Мутації резистентності ВІЛ у зразках крові пацієнтів когортних досліджень з Миколаївського обласного центру СНІДу через 6 місяців АРТ

Код пацієнта	Стать	Шлях передачі ВІЛ	Схема АРТ	Мутації резистентності			Рівень ВН ВІЛ, РНК-копій/мл
				до ПІ	до НІЗТ	до ННІЗТ	
Ник7	ч	вертикальний	AZT/3TC/Lpv/r	немає	немає	немає	639942
Ник12	ч	статевий	AZT/3TC/EFV	немає	немає	K103N	750250
Ник14	ж	статевий	ABC/ddI/Lpv/r	N83HN	немає	немає	8755
Ник27	ж	статевий	AZT/3TC/EFV	немає	немає	V106IV	627653
Ник96	ч	статевий	AZT/3TC/EFV	немає	L74V, M184V	G190Q	27487

Із 5 протестованих зразків, мутації резистентності ВІЛ виявлено тільки в зразках пацієнтів-чоловіків (Ник12, Ник96). У жінок та дитини (Ник7, Ник14,

Ник27) мутацій не було або виявлені мутації поліморфізму, які не викликають стійкості вірусу до АРВ-препаратів за відсутності основних мутацій.

Привернув увагу той факт, що як і у випадку з Кримським центром СНІДу, майже всі пацієнти Миколаївського центру СНІДу (з мутаціями резистентності ВІЛ та без) мали дуже високий рівень ВН ВІЛ, який є можливим тільки якщо пацієнт зовсім не приймає призначену терапію або активно порушує режим прийому АРВ-препаратів.

В Одеському обласному центрі СНІДу протестовано 5 зразків крові (табл. 5.13)

Таблиця 5.13

Мутації резистентності ВІЛ у зразках крові пацієнтів когортних досліджень з Одеського обласного центру СНІДу через 6 місяців АРТ

Код пацієнта	Стать	Шлях передачі ВІЛ	Схема АРТ	Мутації резистентності			Рівень ВН ВІЛ, РНК-копій/мл
				до П	до НІЗТ	до ННІЗТ	
150д	ч	статевий	TDF/FTC/EFV	немає	D67N, K70E, L74IL, M184V, L210FL,	K101EN, E138A, G190S	115 496
470д	ж	статевий	TDF/FTC/Lpv/r	L101L, K43T	немає	немає	9 707
500д	ж	СІН	AZT/3TC/NVP	немає	немає	немає	234 992
640д	ч	СІН	TDF/3TC/EFV	немає	немає	немає	807 594
810д	ж	вертикальній	AZT/3TC/Lpv/r	немає	M184V	E138A	57 428

Пацієнти 470д, 500д, 640д значимих мутацій резистентності ВІЛ не мали, тому можна із впевненістю стверджувати, що вірусологічна неефективність АРТ в них спричинена недостатньою прихильністю до лікування (порушенням режиму прийому ліків або відмовою від лікування).

У зразку крові пацієнтки 810д (дівчинка, 2007р.н., інфікування шляхом вертикальної трансмісії ВІЛ) виявлено мутацію M184V, а також E138A – мутацію поліморфізму, яка сама по собі суттєво не впливає на чутливість вірусу. На момент обстеження дитина приймала схему AZT/3TC/Lpv/r

протягом 10 місяців, проте ВН ВІЛ (57 428 РНК-копій/мл) вказувало на наявність вірусологічної неефективності лікування. Детальний аналіз геному ВІЛ показав, що зростання рівня ВН ВІЛ пов'язано не з мутаціями резистентності: незважаючи на стійкість вірусу до ЗТС, мутація M184V призводить до гіперчутливості ВІЛ до AZT, до Lpv/r також збережена чутливість ВІЛ, оскільки стійкості вірусу до інгібіторів протеази не виявлено взагалі (тобто, при даному наборі мутацій резистентності ВІЛ повинна спостерігатися ефективність терапії, якщо пацієнт не порушує режим прийому ліків). Під час спілкування з мамою дитини вдалося отримати підтвердження того, що батьки не давали дівчинці АРВ-препарати. В даному випадку необхідно працювати над прихильністю батьків до лікування дитини.

На момент обстеження пацієнт Од15 Одеського обласного центру СНІДу (чоловік, 1993р.н., статевий шлях інфікування) знаходився на АРТ протягом 8 місяців, проте рівень ВН ВІЛ складав 115 496 РНК-копій/мл, що свідчило про відсутність вірусологічної ефективності антиретровірусної терапії. Поточна схема терапії - TDF/FTC/EFV. При секвенуванні геному ВІЛ у зразку 15Од виявлено цілий набір мутацій резистентності ВІЛ до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази: D67N, K70E, L74IL, M184V, L210FL. Проте дуже високий рівень ВН ВІЛ дозволяв також стверджувати, що пацієнт активно порушував режим прийому АРВ-препаратів.

В Київському міському центрі СНІДу із 6 зразків крові мутації резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів виявлено лише в 1 зразку (табл. 5.14). У решти пацієнтів рівень ВН ВІЛ зріс внаслідок низької прихильності до лікування.

На момент обстеження пацієнтка Київського міського центру СНІДу К24 (жінка, 1969р.н., статевий шлях інфікування) знаходилася на АРТ протягом більше 6 місяців, проте рівень ВН ВІЛ (35 116 РНК-копій/мл) свідчив про відсутність вірусологічної ефективності антиретровірусної терапії. Поточна схема терапії складалася з трьох препаратів: AZT/ЗТС/EFV (слід

відзначити, що стартовою була схема АРТ AZT/3TC/Lpv/r, проте у зв'язку з токсичністю через півтора місяці після початку АРТ пацієнтці замінили Lpv/r на EFV). При секвенуванні геному виявлено мутацію резистентності M184V (до НІЗТ), а також набір мутацій до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази: K103N – викликає резистентність високого рівня до EFV, NVP, DLV; P225H – резистентність низького рівня до NVP, DLV, ETR, середнього рівня – до EFV (у комбінації з K103N посилює резистентність вірусу до EFV, NVP, DLV, призводить до резистентності низького рівня до ETR).

Таблиця 5.14

Мутації резистентності ВІЛ у зразках крові пацієнтів когортних досліджень з Київського міського центру СНІДу через 6 місяців АРТ

Код пацієнта	Стать	Шлях передачі ВІЛ	Схема АРТ	Мутації резистентності			Рівень ВН ВІЛ, РНК-копій/мл
				до ІІ	до НІЗТ	до ННІЗТ	
7К	ж	СІН	AZT/3TC/Lpv/r	немає	немає	немає	161 468
24К	ж	статевий	AZT/3TC/EFV	немає	M184V	K103N, P225H	35 116
45К	ч	статевий	AZT/3TC/EFV	немає	немає	немає	58 671
55К	ч	СІН	AZT/3TC/EFV	немає	немає	немає	35 875
81К	ж	СІН	AZT/3TC/Lpv/r	немає	немає	немає	136 075

У 2-х пацієнтів Донецького обласного центру СНІДу з вірусологічною неефективністю терапії виявлено тільки мутації поліморфізму (до інгібіторів протеази (L10I, A71T) та до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (T69N).

Загалом із 21 зразку крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів з вірусологічною неефективністю терапії, які в 5-ти перерахованих регіонах України приймали АРТ не менше 6 місяців, мутації резистентності ВІЛ стали причиною зростання рівня ВН ВІЛ тільки у 8 (38,1%) випадках. У решти 13 пацієнтів рівень ВН ВІЛ зріс внаслідок порушення ними режиму прийому терапії. Тобто, низька прихильність пацієнтів до АРТ залишається суттєвою проблемою в Україні.

Із зразками крові пацієнтів когортних досліджень, які отримували АРТ протягом не менше 12 місяців, склалася схожа ситуація: із 22 зразків тільки в 5 (22,7%) зразках виявлено мутації резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів, які призвели до вірусологічної неефективності АРТ.

Так, в Кримському республіканському центрі СНІДу було зареєстровано 7 випадків вірусологічної неефективності терапії серед пацієнтів, які отримували її не менше 12 місяців. Із 7 зразків сіквенс достатньої якості отримано в 5 зразках (табл. 5.15).

Таблиця 5.15

Мутації резистентності ВІЛ у зразках крові пацієнтів когортних досліджень з Кримського республіканського центру СНІДу через 12 місяців АРТ

Код пацієнта	стать	шлях передачі ВІЛ	Схема АРТ	мутації резистентності			Рівень ВН ВІЛ, РНК-копій/мл
				до ПП	до НІЗТ	до ННІЗТ	
18АРК	ч	статевий	AZT/3TC/Lpv/r	немає	161 468	немає	1472
45АРК	ч	статевий	AZT/3TC/EFV	L10V	35 116	K101E, G190S	10 648
58АРК	ч	СІН	AZT/3TC/Lpv/r	немає	58 671	немає	382 560
80АРК	ч	СІН	TDF/3TC/EFV	немає	35 875	K101H, Y181C, G190S	120 004
91АРК	ч	статевий	TDF/FTC/EFV	немає	K65R, V75LV, M184V	K101EK, Y181CY, G190S,	103 157

Отримані результати демонструють, що мутації резистентності ВІЛ, які викликали вірусологічну неефективність АРТ, виявлено в 3 зразках (45АРК, 80АРК, 91АРК). Ще в одному зразку (58АРК) виявлено мутацію поліморфізму, яка не призводить до стійкості вірусу до АРВ-препаратів (тобто пацієнт 58АРК порушував режим прийому АРТ, що призвело до зростання

рівня ВН ВІЛ). Всі пацієнти – чоловіки, 2 інфіковані парентеральним шляхом 3 – статевим.

Пацієнти 80АРК та 91АРК мали в анамнезі вірусологічну неефективність АРТ і на 12, і на 6-му місяці лікування. Порівняльний аналіз спектру мутацій резистентності ВІЛ на 6 та 12 місяцях АРТ показав наступні результати (табл. 5.16).

Таблиця 5.16

Мутації резистентності ВІЛ у зразках крові пацієнтів когортних досліджень з Кримського республіканського центру СНІДу через 6 та 12 місяців АРТ

Код пацієнта	6 місяців АРТ			12 місяців АРТ		
	мутації резистентності			мутації резистентності		
	до ІІІ	до НІЗТ	до ННІЗТ	до ІІІ	до НІЗТ	до ННІЗТ
80АРК	немає	A62AV, K65R, M184MV, T215A	K101HN, Y181C, G190S	немає	A62AV, K65R, M184V, T215A	K101H, Y181C, G190S
91АРК	немає	K65R, V75L, M184V	K101EK, G190S, M230LM	немає	K65R, V75LV, M184V	K101EK, Y181CY, G190S

Отже, спектр мутацій резистентності ВІЛ у зразках крові пацієнта 80АРК через 6 та 12 місяців АРТ був, практично, однаковим. У пацієнта 91АРК через 12 місяців АРТ зафіксовано появу ще однієї мутації резистентності ВІЛ – Y181CY, яка додатково посилює стійкість вірусу до нунуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази.

Із 3-х протестованих зразків крові пацієнтів Миколаївського обласного центру СНІДу, мутації резистентності виявлено тільки в двох (таблиця 5.17). Проте ретельний аналіз даних дозволив зробити висновок, що всі троє пацієнтів не приймали терапію. Як вже вказувалося, мутація резистентності M184V призводить до стійкості вірусу до препарату ЗТС, проте водночас викликає гіперчутливість до AZT і, як наслідок, до вірусологічної ефективності вказаної комбінації АРВ-препаратів. Оскільки у пацієнтів не виявлено ніяких інших мутацій, а рівень вірусного навантаження не знизився

до невизначального, можна зробити висновок, що всі троє пацієнтів порушували режим прийому антиретровірусних препаратів.

Таблиця 5.17

Мутації резистентності ВІЛ у зразках крові пацієнтів когортних досліджень з Миколаївського обласного центру СНІДу через 12 місяців АРТ

Код пацієнта	стать	шлях передачі ВІЛ	Схема АРТ	мутації резистентності			Рівень ВН ВІЛ, РНК-копій/мл
				до ІІ	до НІЗТ	до ННІЗТ	
Ник1	ж	вертикальний	AZT/3TC/Lpv/r	немає	M184V	немає	7664
Ник14	ж	статевий	ddI/Lpv/r/ABC	немає	немає	немає	2781
Ник51	ч	статевий	AZT/3TC/Lpv/r	немає	M184V	немає	2142

Із 5 протестованих зразків крові пацієнтів Одеського обласного центру СНІДу, в 1 зразку виявлено мутацію резистентності K101Q, що призводить до стійкості вірусу до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, в решті зразків мутації резистентності не виявлено.

У пацієнтів Донецького та Дніпропетровського обласних центрів СНІДу випадків вірусологічної неефективності через 12 місяців терапії не виявлено.

Із 7 зразків крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів Київського міського центру СНІДу, мутації резистентності виявлено в 1 зразку (у пацієнтки 24К, в якій було виявлено вірусологічну неефективність АРТ також через 6 місяців АРТ (табл.5.18).

Таблиця 5.18

Мутації резистентності ВІЛ у зразках крові ВІЛ-інфікованої пацієнтки когортних досліджень з Київського міського центру СНІДу через 6 та 12 місяців АРТ

Код пацієнта	6 місяців АРТ			12 місяців АРТ		
	мутації резистентності			мутації резистентності		
	до ІІ	до НІЗТ	до ННІЗТ	до ІІ	до НІЗТ	до ННІЗТ
24К	немає	M184M	K103N, P225H	немає	M184M	K103N, P225H

Тобто, на тлі тривалого прийому вірусологічно неефективної схеми АРТ, спектр мутацій резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів через 12 місяців лікування у зразку крові вказаної пацієнтки не змінився.

Протестовано 6 зразків крові пацієнтів з вірусологічно неефективністю АРТ через 24 місяці терапії: 5 зразків від пацієнтів Київського міського центру СНІДу та 1 зразок – від пацієнтки Миколаївського обласного центру СНІДу (табл. 5.19).

Таблиця 5.19

Мутації резистентності ВІЛ у зразках крові ВІЛ-позитивних пацієнтів когортних досліджень через 24 місяців АРТ

Код пацієнта	стать	шлях передачі ВІЛ	Схема АРТ	мутації резистентності			Рівень ВН ВІЛ, РНК-копій/мл
				до ІІ	до НІЗТ	до ННІЗТ	
Ник 76	ж	статевий	AZT/3TC/EFV	немає	M184V	Y181C	68 594
24К	ж	статевий	AZT/3TC/EFV	немає	D67DN, K70KR, M184V, T215ST	K103N, P225H	2 500
48К	ж	СІН	AZT/3TC/Lpv/r	Major: немає; Minor: L10I	немає	немає	3 611
84К	ж	статевий	AZT/3TC/Lpv/r	немає	немає	немає	15 699
91К	ч	СІН	AZT/3TC/EFV	немає	немає	немає	53 200
119К	ч	статевий	TDF/3TC/Lpv/r	Major: немає; Minor: L10IL	V75LV, M184V	G190S	16 958

Мутації резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів стали причиною вірусологічної неефективності АРТ у 3-х пацієнтів (Ник76, 24К, 119К). В інших випадках причиною неефективності терапії була низька прихильність пацієнтів до АРТ (мутацій резистентності ВІЛ не виявлено). Зокрема, пацієнтка 48К (ЛВІН) тричі протягом 24 місяців лікування обстежувалася на наявність мутацій резистентності ВІЛ (через 6, 12 та 24 місяці АРТ) і тричі причиною зростання рівня ВН ВІЛ було порушення нею режиму прийому АРТ.

Пацієнтка 24К мала в анамнезі вірусологічну неефективність АРТ протягом всього періоду спостереження: через 6, 12 та 24 місяці АРТ (табл. 5.20).

Таблиця 5.20

Мутації резистентності ВІЛ у зразках крові ВІЛ-позитивної пацієнтки Київського міського центру СНІДу через 6, 12 та 24 місяців АРТ

Тривалість АРТ	мутації резистентності		
	до ІІ	до НІЗТ	до ННІЗТ
6 місяців	немає	M184M	K103N, P225H
12 місяців	немає	M184M	K103N, P225H
24 місяців	немає	D67DN, K70KR, M184V, T215ST	K103N, P225H

Отримані дані свідчили, що через 24 місяці АРТ в крові пацієнтки 24К спектр мутацій резистентності ВІЛ до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази значно розширився за рахунок приєднання мутацій, які входять до так званого комплексу МРАТ – «мутації резистентності до аналогів тимідину», а саме: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E.

У даної пацієнтки через 24 місяці лікування виявлено 3 мутації, які входять до складу МРАТ. За такої кількості мутацій резистентність до АЗТ зростає, як правило, у 29-30 разів. Невисокий рівень ВН ВІЛ (2500 РНК-копій/мл) підтверджує, що пацієнтка дотримується режиму прийому ліків, проте не може досягти вірусологічної ефективності терапії через формування мутацій резистентності ВІЛ. Тривалий прийом вірусологічно неефективної антиретровірусної терапії призвів до накопичення цілого спектру мутацій резистентності ВІЛ і, як наслідок, погіршення стану пацієнтки. В даному випадку необхідно терміново замінювати схему АРТ з урахуванням результатів секвенування геному ВІЛ.

5.2 Вивчення проблеми набутої резистентності ВІЛ у пацієнтів із різною тривалістю лікування та замінами схем терапії в анамнезі

В наступних дослідженнях було проаналізовано 250 історій хвороб ВІЛ-позитивних пацієнтів, які отримували антиретровірусну терапію в клініці ДУ „ІЕІХ ім. Л.В. Громашевського НАМН України” та регіональних центрах профілактики і боротьби зі СНІДом. Ця група пацієнтів відрізнялася від групи пацієнтів когортних досліджень тим, що вони розпочинали прийом АРТ не водночас, а пацієнти з тривалістю АРТ 24 місяці ще й мали в анамнезі досвід неодноразової зміни схеми терапії. З метою встановлення вірусологічної ефективності АРТ у зразках крові 250 пацієнтів визначено рівень ВН ВІЛ.

На основі аналізу історій хвороб та результатів обстеження на рівень ВН ВІЛ в дослідження було включено 35 пацієнтів з вірусологічною неефективністю АРТ (рівнем ВН ВІЛ вище 1000 РНК-копій/мл через 6 та більше місяців після початку АРТ), з них:

- 20 пацієнтів – отримували АРТ протягом 6 місяців;
- 8 пацієнтів – протягом 12 місяців;
- 7 пацієнтів – 24 місяців.

При дослідженні генетичного матеріалу від пацієнтів з вірусологічною неефективністю АРТ через 6 місяців терапії, отримано наступні результати (табл. 5.21).

В усіх зразках крові виявлено наявність цілого спектру мутацій резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів. Що стосується нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, то найчастіше визначалася мутація резистентності M184V. В двох зразках крові виявлено мутації резистентності D67N/DN, які відносяться до комплексу МРАТ.

Вказані мутації найчастіше виникають на тлі прийому AZT [436]. Згідно літературних даних, ступінь резистентності мутантних штамів ВІЛ до Зидовудину можна вимірити.

Таблиця 5.21

Мутації резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів у зразках крові ВІЛ-позитивних пацієнтів з одною схемою АРТ в анамнезі

№ п/п	Код пацієнта	Стать пацієнта	Поточна схема АРТ	мутації резистентності			Рівень ВН ВІЛ, РНК-копій/мл
				до III	до НІЗТ	до ННІЗТ	
1	310319 Н	ж	TDF/FTC/EFV	немає	D67N, K70E, M184V	V179D, G190S	1 000 000
2	310184 М	ч	TDF/3TC/EFV	немає	D67DN, M184I	K101E, Y181C, G190S	390 247
3	310479 С	ч	TDF/FTC/EFV	немає	A62AV, K65R, M184V	K101E	105 263
4	32949 ГА	ж	ABC/3TC/EFV	немає	L74V, M184V	K101E, Y181C, G190S	321 777
5	2555 ПМВ	ж	AZT/3TC/EFV	немає	D67DN, K70KR, M184V	K101EK, K103KN, G190S, P225HP	11 718
6	18649 ЯЮ	ч	TDF/FTC/EFV	немає	L74V, M184V	K101EQ, Y181C, G190S	206 804
7	4356 ТЮА	ж	AZT/3TC/EFV	немає	A62V	K103N, P225H	4 610
8	2923 ХСВ	ч	ABC/3TC/EFV	немає	K65N, V75L, Y115F	G190S	129 654
9	БЛВ1975	ж	ABC/3TC/EFV	немає	K65R, V75L, M184V	K101E, G190S	908 839
10	48116 ЧТМ	ж	TDF/3TC/EFV	немає	K70E, M184V	A98G, G190S	1 631 651
11	1385/11 ЛА	ч	TDF/FTC/EFV	немає	K65R, Y115FY	K101EQ, Y181C, G190S	21 076
12	16172 МЮМ	ж	AZT/3TC/NVP	немає	M184V	K103N, K238KT	1 783 074
13	100694 БСВ	ч	ABC/3TC/EFV	немає	A62V, T69IV, L74V, Y115F, M184V	K101H, V179AIT, G190S, Y318F	1 588 863
14	45053 АМВ	ж	ABC/3TC/Lpv/r	немає	M184V	E138EK	43 431
15	30977 ФЕМ	ж	AZT/3TC/EFV	немає	A62V, M184V, T215Y	немає	11 756
16	7010 ЗОВ	ч	TDF/3TC/NVP	немає	K65R, M184V, K219N	K101H, Y181C, G190S	673 272
17	6327 ОСВ	ч	TDF/3TC/EFV	немає	K65R, L74I, Y115F, M184V	G190S	411 099
18	11813 МВЮ	ч	AZT/3TC/EFV	немає	M184V	K103N, V108IV, P225HP	18 606
19	090257 ЗКІ	ч	AZT/3TC/EFV	немає	M184V	K103N, P225H, K238T	4 541
20	100396 СВВ	ч	AZT/3TC/EFV	немає	M184V, T215Y	K103N	14 134

Так, дві мутації резистентності з комплексу МРАТ, зазвичай, призводять до зниження чутливості до AZT в 5,5 разів, три мутації – у 29 разів, чотири мутації і більше – у 100 разів і вище.

Що стосується Тенофовіру (TDF), то він, як правило, залишається ефективним при наявності однієї чи двох мутацій з комплексу МРАТ і втрачає ефективність, якщо в зразку крові виявлено три чи більше мутацій цього комплексу (особливо за наявності M41L або L210W). Враховуючи вище сказане, можна зробити висновок, що в зразках крові пацієнтів 310319 Наталя, 310184 Марсель, 2555 ПМВ, 48116 ЧТМ, в яких виявлено по дві мутації резистентності з комплексу МРАТ, не повинна знижуватися чутливість вірусу до TDF або AZT. У вказаних пацієнтів вірусологічна неефективність АРТ пов'язана зі зниженням чутливості вірусу до ННІЗТ. Так, в кожному із перерахованих зразків крові виявлено цілий набір мутацій резистентності до ННІЗТ: K101E, Y181C, G190S. Для розвитку резистентності високого рівня до одного чи більше ННІЗТ достатньою є наявність однієї точкової мутації у вказаних позиціях гену зворотної транскриптази. Мутація резистентності Y181C підвищує стійкість вірусу у 30 разів до Невірапіну, також може швидко викликати стійкість й до Ефавірензу з втратою вірусологічної ефективності терапії. Значний вплив на підвищення стійкості до Ефавірензу має також мутація резистентності G190S. У двох зразках виявлено мутацію резистентності K103N, яка призводить до зростання стійкості вірусу до всіх ННІЗТ в 20-30 разів [437]. Враховуючи вищесказане, пацієнтам 310319 Наталя, 310184 Марсель, 2555 ПМВ, 48116 ЧТМ в схемах терапії необхідно замінити ННІЗТ на ІІ, до якого основних (або первинних) мутацій резистентності ВІЛ не виявлено.

Аналіз отриманих даних наочно демонструє, що через 6 місяців АРТ причиною вірусологічної неефективності лікування найчастіше стає формування резистентності вірусу до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази.

Проаналізовано 8 зразків крові від пацієнтів клініки ДУ „ІЕІХ ім. Л.В. Громашевського НАМН України” та регіональних центрів СНІДу з вірусологічною неефективністю АРТ через 12 місяців терапії. При дослідженні генетичного матеріалу отримано наступні результати (табл. 5.22).

Таблиця 5.22

Мутації резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів у зразках крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тривалістю АРТ 12 місяців

№ п / п	Код пацієнта	Заклад, де пацієнт отримує АРТ	Поточна схема АРТ	мутації резистентності			Рівень ВН ВІЛ, РНК-копій/мл
				до ПІ	до НІЗТ	до ННІЗТ	
1	310153 Костянтин	ДУ "ІЕІХ НАМНУ"	ABC/3TC/EFV	немає	K65R, L74I, Y115F, M184V	K101E, Y181C, G190S	438 138
2	212140 РТВ	Чернігівський обл. центр СНІДу	TDF/3TC/Lpv/rtv	немає	немає	немає	26 374
3	59 СОІ	Кримський республіканськ. центр СНІДу	AZT/3TC/EFV	немає	M184V	K103N, Y318F	8 124
4	53658 МЄЮ	Донецький обл. центр СНІДу	TDF/3TC/EFV	немає	A62V, L74I, V75I, Y115F, M184V	K101E, G190S	442 929
5	n386 КВІ	Київський обл. центр СНІДу	AZT/3TC/EFV	Major: немає; Minor: L10I	M184V	K103N, G190A	3 252
6	n402 БСМ	Київський обл. центр СНІДу	AZT/3TC/ABC	Major: немає; Minor: L10I	M41L, D67N, M184V, T215Y	V179T, G190S	14 626
7	020057 ГАО	Київський міськ. центр СНІДу	AZT/3TC/NVP	немає	M184V	V108I, Y181C	5 150
8	110404 САЛ	Київський міськ. центр СНІДу	AZT/3TC/EFV	немає	M184V	G190S	6 624

Наведені дані наочно демонструють, що формування мутацій резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів стало причиною вірусологічної неефективності АРТ в 7 випадках з 8 (у пацієнтки 212140 РТВ рівень ВН ВІЛ зріс не завдяки наявності мутацій резистентності ВІЛ, а внаслідок порушень нею режиму прийому АРТ).

У зразку крові n402 БСМ виявлено 3 мутації з комплексу МРАТ та мутацію М184V. Мутація резистентності М184V безпосередньо не впливає на чутливість до абакавіру (АВС), проте спільний вплив мутацій М41L, D67N, Т215Y та М184V знижує чутливість вірусу до АВС більш ніж у 7 разів [436]. В цьому випадку продовжувати терапію АВС недоцільно. В літературі [437] описані дані, згідно яких спільний вплив мутацій М41L, D67N, Т215Y та М184V, як правило, не пригнічує чутливість вірусу до AZT. У даної пацієнтки доцільно було б замінити тільки препарат АВС на будь-який препарат з групи інгібіторів протеази, оскільки до ННЗТ може бути стійкість за рахунок мутації G190S, а до ІІ чутливість вірусу збережено.

У зразку крові 310153 Костянтин виявлено мутацію K65R. Ця мутація частіше викликає стійкість вірусу до TDF, АВС, ЗТС та не викликає перехресної стійкості до AZT. У порівнянні з іншими мутаціями, мутація K65R зустрічається рідко (приблизно у 5% пацієнтів, які отримували схеми АРТ з TDF). Проте, при лікуванні трьохкомпонентними схемами з НІЗТ (наприклад, TDF/ЗТС/АВС або TDF/ЗТС/ddI) при появі мутації K65R може спостерігатися вірусологічна невдача терапії.

При застосуванні схем із AZT, частота появи K65R знижується. Справа в тому, що K65R і мутації комплексу МРАТ - це антагоністи: мутації МРАТ пригнічують чутливість вірусу до зидовудину, а K65R її відновлює. І навпаки, K65R пригнічує чутливість ВІЛ до TDF, АВС, ddI, а МРАТ її відновлюють. Як ми бачимо, в жодному зразку крові пацієнтів, які отримували схеми АРТ з AZT, мутації резистентності K65R не виявлено.

У зразках крові пацієнтів 310153 Костянтин, 53658 МЄЮ виявлено мутацію резистентності L74I/V. Ця мутація закріплюється на тлі прийому АВС або ddI і викликає зниження чутливості до вказаних препаратів у 2-5 разів. Проте, зростання стійкості ВІЛ до АВС у 2-3 рази на клінічну та вірусологічну ефективність цього препарату не впливає: як ми вже згадували, для втрати ефективності лікування чутливість вірусу до АВС повинна знизитися у 5-7 разів. Така можливість з'являється при приєднанні інших

мутацій [436-437]. Як видно з таблиці, в кожному з трьох зразків разом з мутацією L74I/V виявлено цілий перелік інших мутацій, зокрема Y115F, яка також викликає зниження чутливості вірусу до ABC ще майже у 3 рази. Сумарно мутації резистентності K65R, L74I/V, Y115F призводять до формування стійкості ВІЛ високого рівня до ABC. Тому пацієнту 310153 Костянтин необхідно замінити препарат ABC на інший НІЗТ (наприклад, AZT, до якого за рахунок мутацій K65R та M184V повинна бути збережена гіперчутливість ВІЛ). У вказаних пацієнтів, крім того, виявлено набір мутацій резистентності до ННІЗТ, тому при перегляді схеми терапії необхідно замінити препарати групи ННІЗТ на ІІ.

Привернув увагу зразок крові пацієнта 110404 САЛ. Вказаному пацієнту тричі протягом одного року лікування змінювали схему терапії по причині відсутності препаратів (двічі – був відсутнім TDF і одноразово - d4T). Незважаючи на це, до НІЗТ сформувалася тільки одна мутація резистентності M184V, яка повинна зберегти чутливість вірусу до тих препаратів НІЗТ, з яких складалася поточна схема терапії. У вказаного пацієнта вірусологічна ефективність лікування відсутня внаслідок формування мутації G190S, що призвело до стійкості вірусу до EFV. В даному випадку необхідно замінити EFV на будь-який препарат групи ІІІ.

Аналіз отриманих даних дозволив зробити висновок, що через 12 місяців АРТ, на тлі збереження набору мутацій до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, збільшується кількість мутацій резистентності до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази.

Проаналізовано 7 зразків крові від пацієнтів клініки ДУ „ІЕІХ ім.Л.В.Громашевського НАМН України” та регіональних центрів СНІДу, які приймали АРТ протягом 24 місяців. При дослідженні генетичного матеріалу решти зразків отримано наступні результати (табл. 5.23).

Таблиця 5.23

Мутації резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів у зразках крові ВІЛ-позитивних пацієнтів з тривалістю АРТ не менше 24 місяців

№ п/п	Код пацієнта	Заклад, де пацієнт отримує АРТ	Поточна схема АРТ	мутації резистентності		
				до ІІ	до НІЗТ	до ННІЗТ
1	280164 Володимир	ДУ "ІЕІХ НАМНУ"	TDF/FTC/EFV	немає	D67G, K70EK, M184V	L100I, K103N
2	300117 Олександр	ДУ "ІЕІХ НАМНУ"	AZT/3TC/TDF	немає	D67DN, K70KR, M184V, T215FS, K219EK	V179E
3	ЗМЛ 1972	Чернігівський обл. центр СНІДу	TDF/FTC/EFV/ AZT	Major: немає; Minor: L10FL	M41L, D67N, T69N, K70R, M184V, T215F, K219E	G190S
4	49758 ВДО	Донецький обл. центр СНІДу	TDF/3TC/Lpv/r	Major: немає; Minor: L10V	немає	K103KN
5	22243 ДЮО	Донецький обл. центр СНІДу	TDF/FTC/EFV	Major: немає; Minor: L10IV	M41LM, L74I, M184V, T215Y	K101P, K103S, G190A
6	46215 БРМ	Донецький обл. центр СНІДу	TDF/FTC/Lpv/r	Major: M46I, V82FV; Minor: немає	V75LV, M184V	K103N, P225HP
7	18312 ША	Кримський республікансь к. центр СНІДу	Lpv/r	Major: M46I, I54V, V82A; Minor: L24IL, L33F, Q58E	немає	немає

Пацієнти вказаної дослідної групи відрізнялися від пацієнтів інших груп не тільки тривалістю терапії, але й тим, що майже половина з них мали в анамнезі неодноразову (3-х- або 4-х-кратну) заміну схем терапії з тих чи інших причин. І найчастішою причиною зміни схеми терапії була вірусологічна неефективність лікування. В минулі роки в Україні не було можливості тестувати зразки крові пацієнтів з неефективністю АРТ на наявність мутацій резистентності ВІЛ, тому зміну схем терапії здійснювали без відповідних обстежень.

Майже в усіх зразках виявлено мутацію резистентності M184V. В зразках крові 280164, 300117, ЗМЛ1972, 22243 ДЮО виявлено набір мутацій резистентності, які відносяться до комплексу МРАТ.

Цікавим виявився зразок пацієнта Кримського республіканського центру СНІДу 18312 ШІА. Цей пацієнт розпочав прийом АРТ ще у грудні 2007 року і до липня 2011 року він отримував терапію у Російському федеральному науково-методичному центрі профілактики і боротьби зі СНІДом (м. Москва, Росія). Пацієнту чотири рази змінювали схеми АРТ, і з березня 2010 року по серпень 2012 року він отримував монотерапію Алувією (Lpv/r). У витягу з історії хвороби немає детального опису причин частої заміни схем, тільки вказано, що була спроба знизити можливий токсичний ефект препаратів на нервову систему. У зразку крові 18312 ШІА виявлено 6 мутацій резистентності до ІІІ за відсутності мутацій резистентності ВІІ до інших класів препаратів. Літературні дані свідчать, що чутливість до Lpv знижується за наявності будь-яких з наступних мутацій: L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V, L90M [438]. П'ять мутацій резистентності ВІІІ призводять до зниження чутливості вірусу до ІІІ у 2,7 рази, 6-7 мутацій (як в нашому випадку) – у 13,5 разів, а 8 і більше мутацій – до зростання стійкості вірусу у 44 рази. Найбільший негативний вплив на стійкість вірусу до ІІІ мають мутації у положеннях 50, 54, 82. Разом з тим, літературні дані свідчать, що прийом лопінавір/ритонавіру у складі схем першого ряду АРТ (а не монотерапія) не призводить до формування стійкості ВІІІ високого рівня до нього. Так, у дослідженнях щодо застосування Lpv/rtv у складі схем першого ряду АРТ, первинних мутацій резистентності до ІІІ не виявлено [438]. Враховуючи все сказане, пацієнту 18312 ШІА необхідно замінити препарат Lpv/rtv на будь-яку схему АРТ першого ряду, яка б не вміщувала ІІІ.

Залишалось актуальним питання, наскільки часто в Україні відбувається формування мутацій резистентності ВІІІ при прийомі пацієнтами антиретровірусних препаратів з різним генетичним бар'єром, чи впливають статеві приналежності, вік пацієнта, а також тривалість терапії на частоту формування мутацій резистентності ВІІІ.

5.3 Вивчення впливу генетичного бар'єру АРВ-препаратів та інших факторів (віку та статі пацієнта, тривалості терапії) на частоту формування набутої резистентності ВІЛ до ключових компонентів схем терапії (ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази та інгібіторів протеази)

Генетичний бар'єр АРВ-препаратів, визначений як число вірусних мутацій ВІЛ, необхідних для подолання селективного тиску лікарського засобу, є важливою характеристикою різних класів антиретровірусних препаратів. Відомо, що препарати класу ІІІ мають високий генетичний бар'єр, тобто вимагають накопичення декількох мутацій резистентності ВІЛ, перш ніж вірус стане нечутливим до них. І навпаки, ННІЗТ мають низький генетичний бар'єр і розвиток стійкості ВІЛ може відбутися дуже швидко на тлі формування лише однієї мутації резистентності ВІЛ.

Нами було проведено ретроспективний аналіз результатів генотипування ВІЛ, отриманих при тестуванні зразків крові ВІЛ-позитивних пацієнтів з вірусологічною неефективністю АРТ. В групу досліджень увійшли 801 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які протягом 2012-2014 років знаходилися під диспансерним наглядом в регіональних центрах СНІДу та клініці ДУ «ІЕІХ ім. Л.В. Громашевського НАМНУ», приймали АРТ та мали рівень ВН ВІЛ більше 2000 РНК-копій/мл (вірусологічну неефективність лікування). Для виявлення причин зростання рівня ВН ВІЛ було проведено генотипування ВІЛ.

Аналіз отриманих даних показав, що в 176 (21,97±1,46)% зразках з 656 успішно ампліфікованих, не виявлено жодної мутації резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів, що означало, що рівень ВН ВІЛ у цих пацієнтів зріс внаслідок порушення ними режиму прийому АРТ.

Ще в 145 (18,10±1,36)% зразках сіквенсу отримати не вдалося, оскільки результат тестування був негативним в полімеразній ланцюговій реакції. Негативний результат в ПЛР може бути коли рівень ВН ВІЛ у зразку є меншим ніж 2000 РНК-копій/мл або коли зразок крові невідповідним чином

відбирався, оброблявся чи зберігався (наприклад, в пробірку з іншим антикоагулянтом, ніж ЕДТА, або транспортувався у вигляді цільної крові тривалий час (більше 6 годин).

В решті зразків - 480 (59,92±1,73)% виявлено мутації резистентності ВІЛ хоча б до одного з АРВ-препаратів.

Першим завданням було дослідити, чи впливають тривалість АРТ, а також статева приналежність і вік пацієнта на частоту формування мутацій резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів.

З 480-ти пацієнтів 474 осіб (98,75±0,50)% знаходилися на схемах АРТ, які склалися з: 1) 2-х НІЗТ та 1-го ННІЗТ або 2) 2-х НІЗТ та одного ІІ. Тобто схеми АРТ були схожі за НІЗТ-основою, проте відрізнялися за так званими «ключовими компонентами» (ННІЗТ або ІІ). У якості ННІЗТ застосовувалися EFV або NVP - препарати першого покоління, що характеризуються низьким генетичним бар'єром (розвиток стійкості ВІЛ може відбутися на тлі формування лише однієї мутації резистентності ВІЛ); ІІ було представлено препаратом Lpv/rtv - з високим генетичним бар'єром (для формування стійкості вірусу необхідно наявність кількох мутацій резистентності ВІЛ) [438].

Історії хвороб 474 пацієнтів з мутаціями резистентності ВІЛ було проаналізовано за статтю та віком. Встановлено, що більшість (437 осіб - 92,19±1,23)% склали пацієнти у віці 25-49 років. Привернув увагу той факт, що в цій віковій групі достовірно більше ($p \leq 0,05$) було чоловіків з мутаціями резистентності ВІЛ - 265 (60,64±2,33)%, ніж жінок - 172 (39,35±2,33)%. Пацієнти, віком старше 50 років, були представлені значно меншою групою - 31 (6,54±1,13)%, з них чоловіків - 17 (54,8%); жінок - 14 (45,2%). Пацієнтів у віці 18-24 роки було тільки 6 (1,26±0,51)%, з яких 5 склали жінки.

За тривалістю прийому АРТ всі пацієнти були поділені на 4 групи (рис.5.4):

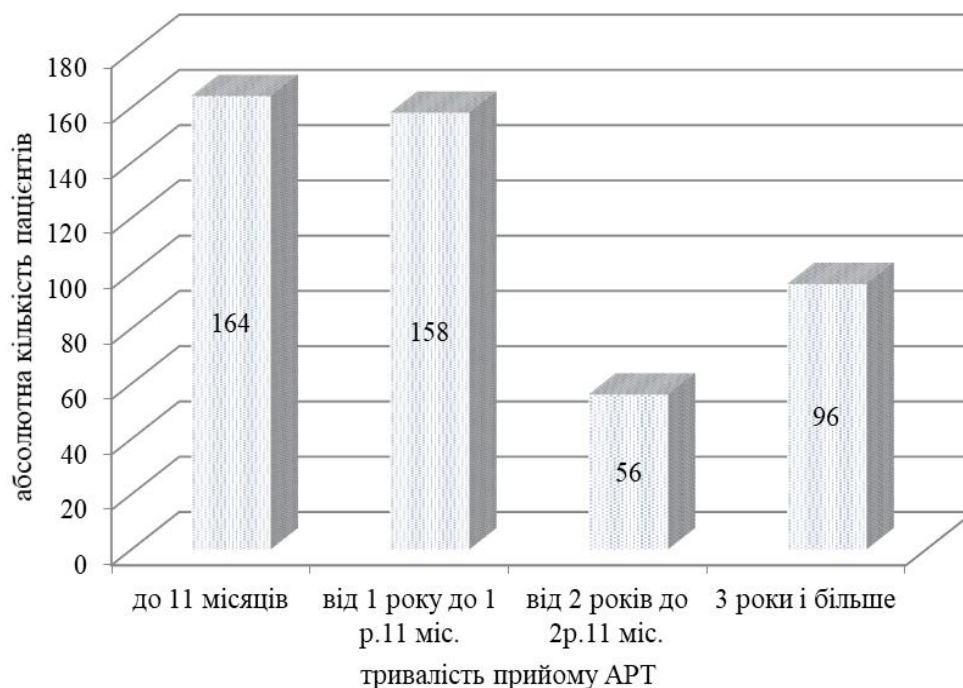


Рис. 5.4 Тривалість прийому пацієнтами АРВ-препаратів

Були пацієнти, які отримували АРТ протягом:

- 1) від 6 місяців до 1 року – 164 (34,59±2,18%) особи;
- 2) від 1 до 2-х років – 158 (33,33±2,16)%;
- 3) від 2-х до 3-х років – 56 (11,81±1,48)%;
- 4) більше 3-х років – 96 (20,25±1,84)%.

В кожній групі більшість пацієнтів мали в анамнезі дані щодо лікування за схемами з ННІЗТ: в 1-й групі – це 95,3%; в другій – 91,5%; в 3-ій – 81,8%; в 4-ій – 71,0% (загалом – 86,5%). Зі збільшенням тривалості прийому АРТ кількість схем з ННІЗТ дещо знижувалася за рахунок збільшення частки схем з ІІ (рис. 5.5).

Значний відсоток випадків призначення схем з ННІЗТ супроводжувалися формуванням мутацій резистентності вірусу до вказаного класу препаратів (рис. 5.6).

Так, навіть при нетривалому лікуванні (до 1 року) у пацієнтів з вірусологічною неефективністю лікування, мутацій резистентності ВІЛ до ННІЗТ виявлено в 100% випадків (у всіх 162 пацієнтів); при тривалості АРТ

до 2-х років - в 98,7% випадків (149 з 151); до 3-х років – в 96,3% (в 52 з 54);
 більше 3-х років – в 94,6% (у 88 з 93).

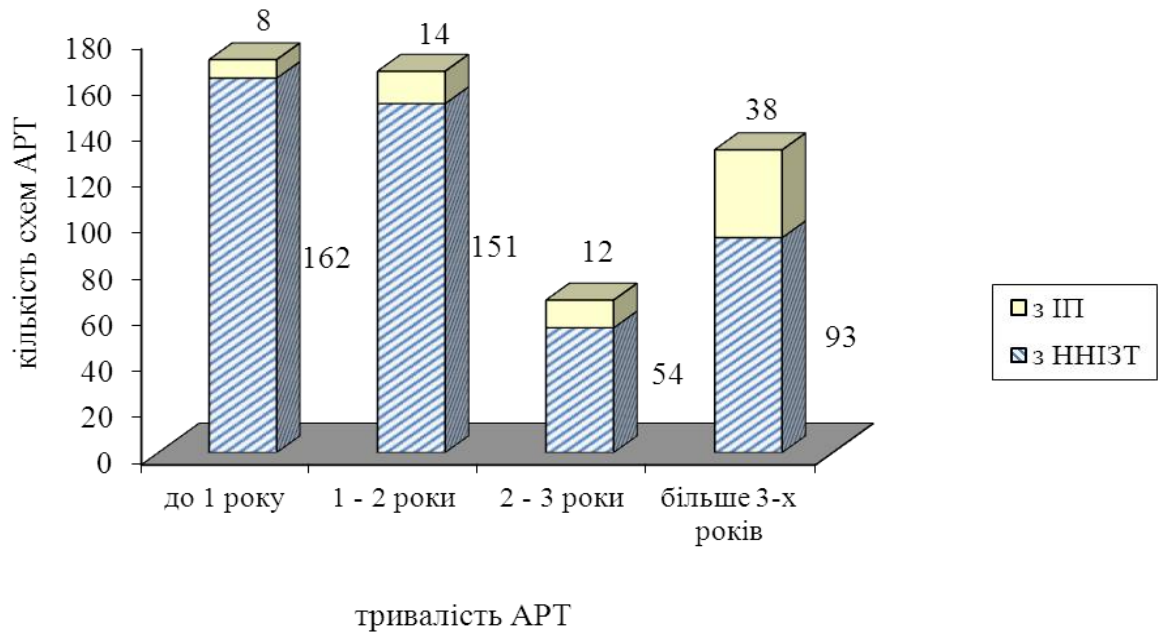


Рис. 5.5 Кількість схем з ННІЗТ та ІІІ та тривалість АРТ

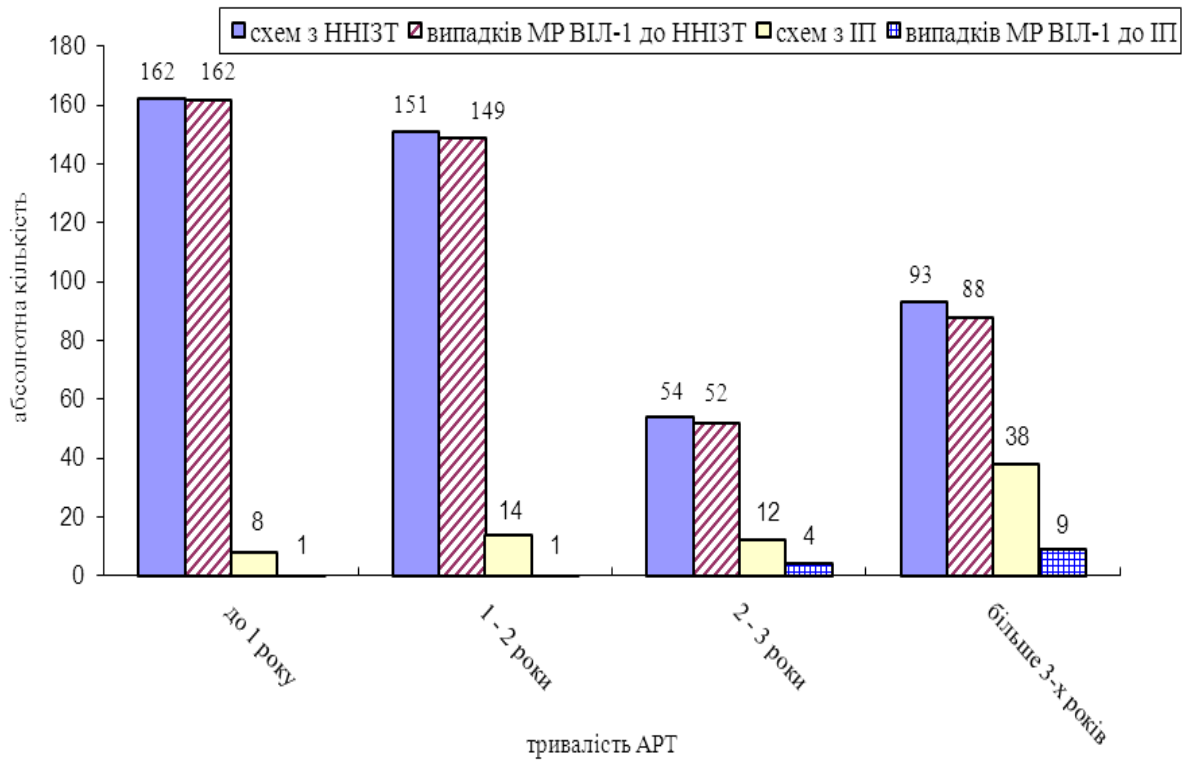


Рис. 5.6 Кількість випадків виявлення мутацій резистентності ВІЛ-1 до препаратів класів ННІЗТ та ІІІ

Загалом з 460 випадків вірусологічної неефективності АРТ на тлі прийому препаратів класу ННІЗТ тільки в 9-ти (1,96%) не знайдено мутацій резистентності ВІЛ. Більш детальний аналіз цих 9-ти випадків показав, що майже всі пацієнти (8 з 9-ти) мали в анамнезі неодноразову заміну схем терапії та на момент тестування вже тривалий час (від 11 місяців до 8 років) не приймали ННІЗТ, а знаходилися на схемах з ІІ.

Відомим фактом є те, що після відміни АРВ-препаратів мутантні штами ВІЛ можуть бути витіснені так званим «диким штамом», та нараховувати в популяції не більше 20%, що не може бути визначено існуючими тест-системами. Саме це, як правило, стає причиною відсутності мутацій резистентності ВІЛ в зразках крові пацієнтів, хто протягом тривалого часу вже не приймає препарати класу ННІЗТ.

Що стосується ІІІ, то на тлі нетривалого прийому цього класу препаратів формування мутацій резистентності ВІЛ зареєстровано в поодиноких випадках (від 1-го до 4-х). Зі збільшенням тривалості терапії понад 3-х років кількість мутацій резистентності до ІІІ зростає до 9-ти випадків ($23,68 \pm 6,89\%$) із 38-ми.

Отримані дані дозволили зробити висновок, що у ВІЛ-позитивних пацієнтів з вірусологічною неефективністю терапії, незалежно від тривалості АРТ, частота формування мутацій резистентності ВІЛ-1 до ННІЗТ є високою та перевищує 94%. До препаратів класу ІІІ частота формування мутацій резистентності ВІЛ-1 залишається відносно низькою та коливається від поодиноких випадків (при нетривалому застосуванні АРВ-препаратів) до $23,68 \pm 6,89\%$ (при прийомі АРТ більше 3-х років).

Треба відзначити, що 316 ($66,66 \pm 2,16\%$) пацієнтів мали в анамнезі тільки одну схему терапії, ще 128 пацієнтів ($27,0 \pm 2,03\%$) схему терапії змінювали від 2-х до 6 разів (рис. 5.7).

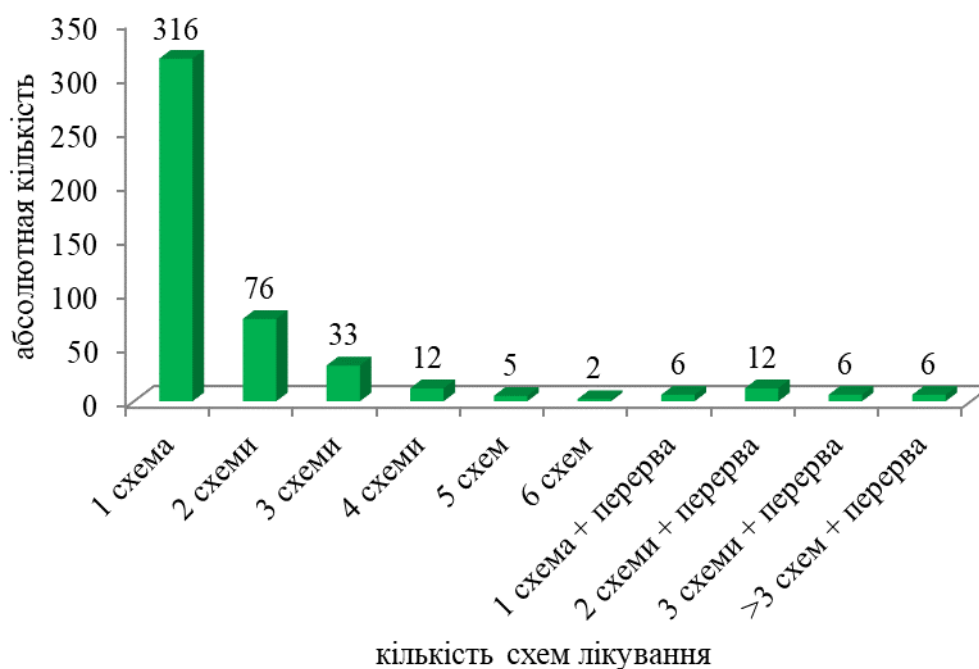


Рис. 5.7 Кількість схем АРТ в анамнезі пацієнтів

Була також невелика кількість пацієнтів, які мали перерви у лікуванні. Так, 6 ($1,26 \pm 0,51$)% осіб розпочали АРТ, потім перервали самостійно терапію та знову повернулися на ту ж саму схему; 12 ($2,53 \pm 0,72$)% осіб мали дві схеми АРТ в анамнезі та перерву між схемами; ще у 6 ($1,26 \pm 0,51$)% пацієнтів зафіксовано три схеми в анамнезі та перерву у лікуванні і ще в 6-ти ($1,26 \pm 0,51$)% випадках зареєстровано 4 або 5 схем в анамнезі та декілька перерв у лікуванні.

Отримані дані наочно демонструють, що частота випадків формування мутацій резистентності ВІЛ до ННІЗТ була високою (в середньому – в ($98,04 \pm 0,64$)% випадків) та не залежала від кількості схем в анамнезі пацієнта.

Серед мутацій резистентності ВІЛ до ННІЗТ найбільш поширеними були наступні (табл. 5.24).

Таблиця 5.24

Перелік основних мутацій резистентності ВІЛ до препаратів класу ННІЗТ

Мутації резистентності ВІЛ	Кількість випадків виявлення мутацій резистентності ВІЛ до ННІЗТ	
	абс.	%
G190S	82	62,1%
K101E	49	37,1%
Y181C	40	30,3%
K103N	7	5,3%
V90I	6	4,5%
E138A	4	3,0%
V106I	4	3,0%
V108I	4	3,0%
P221Y	3	2,3%
P225H	3	2,3%

Ключовим компонентом більшості схем АРТ були саме препарати, що відносяться до класу ННІЗТ (табл. 5.25). Вказані препарати мають відносно низьку вартість, тому більшість пацієнтів починають АРТ саме з них.

Таблиця 5.25

Розподіл схем АРТ за класами АРВ-препаратів

схем АРТ в анамнезі пацієнта	Кількість	
	пацієнтів на схемах з ННІЗТ	пацієнтів на схемах з ІІ
1 схема	309	7
2 схеми	72	19
3 схеми	32	20
4 схеми	11	9
5 схем	4	5
6 схем	2	2
1 схема + перерва	6	0
2 схеми + перерва	12	3
3 схеми + перерва	6	3
>3 схем + перерва	6	4
Всього	460	72

Частота формування мутацій резистентності ВІЛ до ННІЗТ, наведена в таблиці 5.26.

Таблиця 5.26

**Частота формування мутацій резистентності ВІЛ на тлі прийому схем з
ННІЗТ**

схем АРТ в анамнезі пацієнта	Кількість		
	пацієнтів на схемах з ННІЗТ	випадків формування МР ВІЛ-1 до ННІЗТ	
	абс.	абс.	%
1 схема	309	308	99,7%
2 схеми	72	72	100%
3 схеми	32	28	87,5%
4 схеми	11	10	90,9%
5 схем	4	4	100%
6 схем	2	1	50,0%
1 схема + перерва	6	6	100%
2 схеми + перерва	12	12	100%
3 схеми + перерва	6	4	66,7%
>3 схем + перерва	6	6	100%
Загалом	460	451	98,04±0,64%

Частота випадків формування мутацій резистентності ВІЛ на тлі прийому ІІІ була відносно низькою (в середньому – в $(20,83 \pm 4,79)\%$ випадків), і також не залежала від кількості заміни схем лікування пацієнта (табл. 5.27).

Таблиця 5.27

**Частота формування мутацій резистентності ВІЛ на тлі прийому схем з
ІІІ**

схем АРТ в анамнезі пацієнта	Кількість		
	пацієнтів на схемах АРТ з ІІІ	випадків МР ВІЛ-1 до ІІІ	
	абс.	абс.	%
1	2	3	4
1 схема	7	3	42,9%
2 схеми	19	2	10,5%
3 схеми	20	4	20,0%
4 схеми	9	3	33,3%
5 схем	5	1	20,0%
6 схем	2	1	50,0%

Продовження таблиці 5.27

1 схема + перерва	0	0	
2 схеми + перерва	3	0	
3 схеми + перерва	3	1	33,3%
>3 схем + перерва	4	0	
Загалом	72	15	20,83±4,79%

Для екстраполяції отриманих даних на популяцію ВІЛ-позитивних пацієнтів, які отримують АРТ в Україні, ми застосували наступні розрахунки. Протягом останніх 4-5 років частота вірусологічної неефективності АРТ в країні складає 10%. Щорічно з генотипованих зразків крові близько 60% мають мутації резистентності ВІЛ хоча б до одного з АРВП, тобто орієнтовний показник поширеності набутої резистентності ВІЛ до АРВП на сьогоднішній день в Україні складає близько 6,0% ($10\% \times 0,6 = 6,0\%$). При цьому мутації резистентності ВІЛ до ННІЗТ стають причиною вірусологічної неефективності лікування в 5,3% випадках; мутації резистентності ВІЛ до ІІ – в 1,1% випадках.

5.4 Вплив генетичного бар'єру АРВ-препаратів на частоту формування набутої резистентності ВІЛ до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, що складають основу схем АРТ

Для встановлення того, чи впливає генетичний бар'єр АРВ-препарату на формування мутацій резистентності ВІЛ до НІЗТ (клас препаратів, який обов'язково входить до складу усіх схем АРТ, які призначаються в Україні), ми проаналізували 505 сіквенсів, отриманих нами впродовж 2016-2017 років при тестуванні зразків крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які знаходилися на АРТ в 24 регіонах України та мали вірусологічну неефективність лікування.

Групу дослідження склали 287 чоловіків (56,8%) та 218 жінок (43,2%) у віці від 24 до 39 років.

Більшість (56,2%) пацієнтів знаходились на одній схемі АРТ, проте були й пацієнти, яким 6 або 7 разів замінювали схеми лікування (табл. 5.28).

Таблиця 5.28

Кількість режимів лікування у пацієнтів групи дослідження

Кількість схем АРТ в анамнезі пацієнтів	Кількість пацієнтів з вірусологічною неефективністю АРТ (n=505)	
	абс.	%
1	284	56,2%
2	131	25,9%
3	54	10,7%
4	24	4,8%
5	3	0,6%
6	8	1,6%
7	1	0,2%

Пацієнти розпочинали прийом АРТ з різних за складом схем АРТ, яких нараховано 22 (табл. 5.29).

Таблиця 5.29

Схеми АРТ на старті лікування пацієнтів групи дослідження

№	Схеми АРТ, з яких починали лікування пацієнти групи дослідження	Кількість та частота призначення схем АРТ (n=505)	
		абс.	%
1	2	3	4
1	TDF/FTC/EFV	136	26,9%
2	AZT/3TC/EFV	91	18,0%
3	TDF/3TC/EFV	56	11,1%
4	AZT/3TC/Lpv/rtv	49	9,7%
5	ABC/3TC/EFV	42	8,3%
6	ABC/3TC/Lpv/rtv	29	5,7%
7	AZT/3TC/Lpv/rtv	24	4,8%
8	TDF/3TC/NVP	15	3,0%
9	TDF/FTC/Lpv/rtv	15	3,0%
10	TDF/3TC/Lpv/rtv	11	2,2%
11	AZT/3TC/NFV	7	1,4%
12	TDF/FTC/NVP	7	1,4%
13	d4T/3TC/EFV	6	1,2%
14	ABC/3TC/NVP	5	1,0%

Продовження таблиці 5.29

1	2	3	4
15	ABC/3TC/AZT	4	0,8%
16	ddI/3TC/EFV	2	0,4%
17	AZT/3TC/TDF	1	0,2%
18	ddI/d4T/EFV	1	0,2%
19	TDF/FTC/NVP	1	0,2%
20	TDF/FTC/ATV/rtv	1	0,2%
21	TDF/FTC	1	0,2%
22	AZT	1	0,2%

Ключовими компонентами більшості (76,4%) схем були препарати класу ННІЗТ (EFV або NVP), препарати класу ІІІ (Lpv/rtv) призначалися на початку терапії у 20,6% випадків.

Для мінімізації впливу частоти замін режимів АРТ на ризик формування мутацій резистентності ВІЛ, нами відібрано сіквенси 284 пацієнтів, які мали в анамнезі тільки одну схему лікування (рис. 5.8).

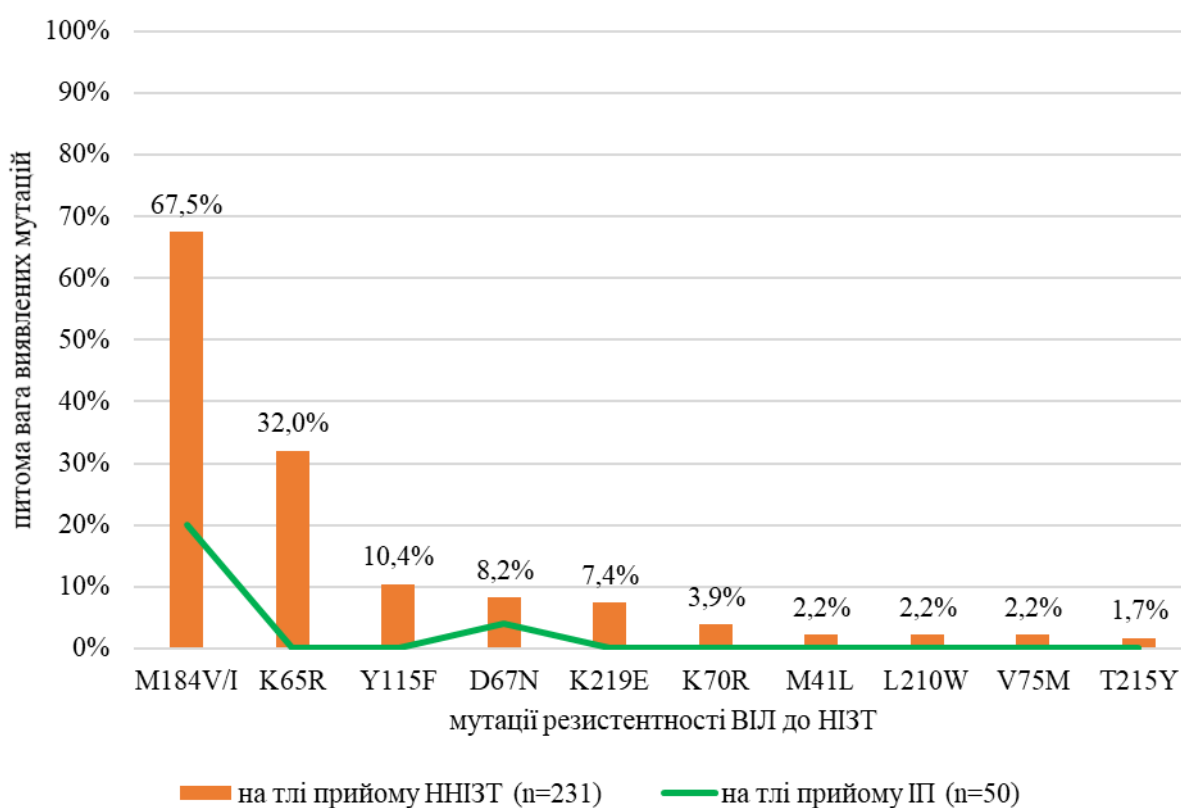


Рис. 5.8 Частота формування мутацій резистентності ВІЛ до НІЗТ

Частина пацієнтів ($n=231$, 81,3%) знаходилася на схемах терапії, ключовим компонентом яких був клас препаратів ННІЗТ (з низьким генетичним бар'єром), інша частина ($n=50$, 21,6%) отримували ІІІ (клас препаратів з високим генетичним бар'єром). Отримані дані свідчили, що генетичний бар'єр ключового компоненту схеми лікування впливає також і на частоту формування мутацій резистентності ВІЛ до препаратів класу НІЗТ, що складають основу схем лікування.

Проведений аналіз дозволяє зробити висновок, що застосування препаратів з низьким генетичним бар'єром у якості ключового компоненту схеми лікування, призводить до накопичення цілого спектру мутацій резистентності ВІЛ до препаратів класу НІЗТ.

Як видно, на тлі прийому препаратів з високим генетичним бар'єром (ІІІ), формування мутацій резистентності ВІЛ до НІЗТ відбувається нечасто і якщо все ж таки відбувається, то достовірно рідше ($p<0,05$), ніж на тлі прийому ННІЗТ.

Представлені дані наочно демонструють, що ризик формування мутацій резистентності ВІЛ на тлі прийому препаратів класу ІІІ значно менший у порівнянні з ННІЗТ.

Додатково ми провели порівняльний аналіз між ключовими компонентами (препаратами з різним генетичним бар'єром) з точки зору ризику формування мутацій резистентності ВІЛ. Отримали наступні дані (табл. 5.30).

Отримані дані дозволили зробити висновок, що кількість схем в анамнезі пацієнта не впливає суттєво на стійкість ВІЛ до АРВП. Визначальним фактором є клас АРВП: частота формування мутацій резистентності ВІЛ до ННІЗТ була високою ($98,04\pm 0,64\%$), до ІІІ – в 4,5 рази нижче та дорівнювала ($20,83\pm 4,79\%$). Препарати ННІЗТ достовірно частіше сприяють формуванню резистентності ВІЛ не тільки до свого класу препаратів, але й до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, що є основою майже усіх схем АРТ.

Таблиця 5.30

Частота виявлення мутацій резистентності ВІЛ до ННІЗТ та ІІ у пацієнтів групи дослідження, які отримували одну схему АРТ

№	Мутації резистентності ВІЛ до ННІЗТ	Кількість виявлених мутацій на тлі прийому ННІЗТ (n=231)		№	Мутації резистентності ВІЛ до ІІ	Кількість виявлених мутацій на тлі прийому ІІ (n=50)	
		абс.	%			абс.	%
1	G190S	148	64,1%	1	M46I	4	8,0%
2	K101E	79	34,2%	2	L10V	2	4,0%
3	Y181C	75	32,5%	3	I54V	2	4,0%
4	K103N	25	10,8%	4	V82AV	2	4,0%
5	E138A	17	7,4%	5	I50V	1	2,0%
6	P225H	6	2,6%	6	L76V	1	2,0%
7	V90I	5	2,2%				
8	V108I	5	2,2%				
9	V179IT	4	1,7%				
10	L100I	4	1,7%				
11	V106I	2	0,9%				
12	M230L	2	0,9%				

Науково обґрунтований алгоритм обстеження пацієнта із застосуванням генотипування ВІЛ повинен включати наступний порядок дій [439-440]:

- при рівні ВН ВІЛ вище 2000 РНК-копій/мл, слід повторити обстеження через 2-4 тижні для підтвердження результату; тобто, тільки дворазове виявлення високого рівня ВН ВІЛ в плазмі крові може слугувати сигналом для генотипування ВІЛ;

- найбільш типовим для випадків резистентності ВІЛ є рівень вірусного навантаження менше 10 000 РНК-копій/мл; рівень ВН ВІЛ вище 10 000 РНК-копій/мл в більшості випадків не пов'язаний з наявністю мутацій стійкості, а пояснюється іншими причинами, серед яких найчастіше - знижена прихильність пацієнта до лікування;

- прихильність менше 70% рідко призводить до формування резистентності ВІЛ; найбільш типовими умовами для її виникнення є показники прихильності в інтервалі 70-95%;

- аналіз з генотипування ВІЛ призначають тільки на тлі прийому неефективної схеми терапії з метою підвищення надійності виявлення резистентних штамів вірусу; після відміни лікування стійкі штами можуть не виявлятися, причому терміни їх «зникнення» не піддаються прогнозуванню і можуть скласти від двох тижнів до кількох років;

- протягом періоду очікування повторного аналізу вірусного навантаження, необхідно провести ретельний аналіз прихильності пацієнта; в разі виявлення порушень у режимі прийому ліків, генотипування ВІЛ не призначати, а зробити все можливе, щоб повернути пацієнта до нормального режиму прийому АРВ-препаратів і потім повторити визначення вірусного навантаження ВІЛ;

- протягом періоду очікування провести аналіз наявності побічних ефектів, можливих взаємодій лікарських засобів та порушень у дієті пацієнта для того, щоб виявити всі можливі причини недостатнього засвоєння і порушення метаболізму препаратів, здатних призвести до неефективності АРТ. Якщо виявлено хоча б одну з цих причин, сприяти її усуненню, після чого повторити аналіз на вірусне навантаження ВІЛ;

- У разі виявлення мутацій резистентності ВІЛ провести заміну відповідного препарату або всієї схеми лікування.

Висновки за розділом 5

Визначено, що частота набутої резистентності ВІЛ до АРВП у дорослих ВІЛ-позитивних пацієнтів складає 6,0%. Виявлено, що достовірно частіше ($p \leq 0,05$) мутації резистентності ВІЛ до АРВП виявляються у ВІЛ-позитивних чоловіків ($59,70 \pm 2,25$)%, ніж у жінок ($40,3 \pm 2,25$)%, що пов'язано з біоповедінковими гендерними особливостями. Вік більшості дорослих пацієнтів ($92,19 \pm 1,23$)% з мутаціями резистентності ВІЛ коливається в діапазоні від 25 до 49 років. Виявлено, що тривалість АРТ та кількість замін у

схемах лікування ВІЛ-позитивних пацієнтів суттєвого впливу на частоту формування МР ВІЛ не мають.

Встановлено, що вагомим фактором щодо ризику формування МР ВІЛ є генетичний бар'єр АРВП: на тлі прийому препаратів класу ННІЗТ (з низьким генетичним бар'єром) частота формування МР ВІЛ складає 5,3%. Прийом препаратів класу ІІ (з високим генетичним бар'єром) супроводжується формуванням МР ВІЛ значно рідше - в 1,1% випадків. Вказане обґрунтовує доцільність і необхідність проведення систематичного моніторингу за розвитком МР ВІЛ у пацієнтів, які знаходяться на АРТ та більш ретельного та виваженого підходу лікарів до призначення пацієнтам схем АРТ на основі АРВП з низьким генетичним бар'єром (EFV або NVP). На сьогоднішній день цей клас препаратів через свою невисоку вартість є ключовим компонентом близько 60% стартових схем АРТ в Україні.

Перелік публікацій за матеріалами розділу 5:

1. Визначення вірусологічної ефективності антиретровірусної терапії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів за рівнем вірусного навантаження ВІЛ-1 / М.Г. Люльчук, С.В. Антоненко, Н.О. Бабій, А.М. Щербінська, С.І. Доан. *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2010. № 27. С. 87–93.

2. Встановлення частоти вірусологічної неефективності антиретровірусної терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів з різною її тривалістю / М.Г. Люльчук, С.І. Доан, Н.О. Бабій, А.М. Щербінська. *Лабораторна діагностика*. 2011. № 1 (55). С. 35–38.

3. Люльчук М.Г. Аналіз частоти формування резистентності ВІЛ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на тлі прийому антиретровірусних препаратів першого ряду. *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2013. № 37. С. 277–293.

4. Бабій Н.О., Щербінська А.М., Люльчук М.Г. Поширеність резистентних до АРВ-препаратів штамів ВІЛ-1 у ВІЛ-інфікованих жінок, які отримують високоактивну антиретровірусну терапію. *Інфекційні хвороби: невирішені проблеми (діагностика, етіопатогенетичні особливості, лікування, профілактика)*: матеріали науково-практичної конференції, присвяченої

щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського (м. Київ, 16 жовтня 2013 р.). Київ, 2013. С. 10–11.

5. Люльчук М.Г. Вплив прихильності пацієнтів до антиретровірусної терапії на вірусологічну ефективність лікування. *«За кожне життя разом»*: матеріали другої національної науково-практичної конференції з питань ВІЛ-інфекції/СНІДу (м. Київ, 24-26 жовтня 2013р.). *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2013. Додаток №2. С. 20–21.

6. Люльчук М.Г. Моніторинг поширення резистентних штамів ВІЛ в Україні у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з різною тривалістю АРТ. *Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби)*. 2013. № 1-2 (20). С. 60–67.

7. Частота вирусологической неэффективности терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с различной длительностью приема АРВ-препаратов в Украине / М.Г. Люльчук, В.В. Кирпичева, Н.А. Бабий, А.М. Щербинская, С.В. Антоненко. *«Молекулярная диагностика – 2014»*: материалы VII Всероссийской научно-практической конференции (г. Москва, 18–20 марта 2014 г.). Москва. 2014. С. 70.

8. Люльчук М.Г. Вивчення причин вірусологічної неефективності АРТ на ранніх строках лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів. *Актуальна інфектологія*. 2015. № 1 (6). С. 40–44.

9. Поширеність резистентних до антиретровірусних препаратів штамів ВІЛ у жінок з неефективною АРВ-терапією / Н.О. Бабій, М.Г. Люльчук, А.М. Щербінська, В.В. Кирпичова. *Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист*: матеріали науково-практичної конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та 120-річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (м. Київ, 12 – 13 жовтня 2016 р.). Київ, 2016. С. 14–15.

10. Моніторинг резистентності ВІЛ в Україні в умовах розширення масштабів АРТ / М.Г. Люльчук, А.М. Щербінська, Н.О. Бабій, В.В. Кирпичова.

Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист: матеріали науково-практичної конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та 120-річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (м. Київ, 12–13 жовтня 2016 р.). Київ, 2016. С. 66–67.

11. Проблема резистентності ВІЛ до різних класів АРВ-препаратів / М.Г. Люльчук, А.М. Щербінська, Н.О. Бабій, В.В. Кирпічова. *Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека*: матеріали науково-практичної конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського, приуроченої до 130-річчя від дня його народження (м. Київ, 12-13 жовтня 2017р.). Київ, 2017. С. 110–111.

12. In vitro study of anti-HIV activity of Proteflazid herbal composition / Т. Trokhymchuk, M. Zavelevich, M. Liulchuk, D. Starosyla [et al]. *American Journal of Fundamental, Applied & Experimental Research*. 2017. Vol. 4 (7). P. 87–91.

13. Люльчук М.Г., Задорожная В.И., Щербинская А.М. Проблема резистентности ВИЧ в Украине. *Молекулярная диагностика – 2018*: материалы Международной научно-практической конференции (г. Минск, 27–28 сентября 2018 г.). Минск, 2018. С. 400.

14. HIV drug resistance in person who inject drugs enrolled in an HIV prevention trial in Indonesia, Ukraine, and Vietnam: HPTN074 / Ph. Palumbo, Y. Zhang, J. Fogel, X. Guo, W. Clarke, A. Breaud, P. Richardson, E. Piwowar-Manning, S. Hart, E. Hamilton, N. Hoa, M. Liulchuk [et al.]. *PLoS ONE*. 2019. № 14 (10). P. 1–16.

РОЗДІЛ 6

ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТІ ВІЛ У ДІТЕЙ

6.1 Впровадження методології використання сухої краплини крові СКК для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дітей методом полімеразної ланцюгової реакції

З метою оптимізації алгоритму обстеження дітей в Україні постало питання необхідності випробування та запровадження методології, що передбачає використання СКК для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-позитивними жінками.

Для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції вірусологічними методами у світі використовуються наступні тест-системи:

1) HIV-1 ультрачутливий p24, PerkinElmer, для виявлення у цільній крові антигену p 24 ВІЛ-1 методом імуноферментного аналізу,

2) CAP-СТМ HIV-1 Qual (Roche, Швейцарія), Abbott Real-Time HIV-1 Qualitative (США), AmpliSens® DNA-HIV-FRT PCR (Росія), для виявлення у цільній крові та сухій краплі крові (СКК) провірусної ДНК ВІЛ-1 методом ПЛР у режимі «реального часу».

В Україні зареєстровані та дозволені до використання тест-системи AmpliSens® DNA-HIV-FRT PCR виробництва «АмпліСенс» (Росія), DІА-DNA-HIV-FRT виробництва ПАТ "Науково-виробнича компанія "ДІАПРОФ-МЕД" (Україна), а також Abbott Real-Time HIV-1 Qualitative виробництва Abbott Molecular Inc. (США). Ці тест-системи адаптовані для роботи як з цільною кров'ю, так і з СКК.

Для вказаних досліджень закупилися тест-системи виробництва ПАТ "Науково-виробнича компанія "ДІАПРОФ-МЕД" (Україна), що адаптовані для тестування зразків цільної крові.

Результати досліджень з ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-позитивними жінками, показали, що протягом 2014 року

було обстежено значно менше дітей, ніж народилося. Однією з причин недостатнього охоплення тестуваннями дітей було те, що Донецька та Луганська області опинилися в зоні АТО. Так, протягом 2014 року з 553 дітей Донецької області обстежені лише 196 (35,4%); з 94 дітей Луганської області - лише 59 (62,8%).

Є й інші причини, що впливають на кількість досліджень, основними з яких можна назвати наступні:

- Нерівномірне надходження тест-систем для визначення провірусної ДНК в лабораторії центрів СНІДу. Існуюча практика державних закупівель передбачає одноразову закупівлю та постачання в регіони тест-систем, розрахованих на рік роботи. Закупівля, як правило, відбувається в III-IV кварталі, що іноді не дозволяє здійснити протягом календарного року дві поставки тест-систем із нетривалим терміном придатності. Це призводить до неможливості використання всього обсягу закуплених тест-систем в лабораторіях до закінчення терміну придатності(на момент поставки становить 7-8 міс.), а значить – до нераціонального та неефективного використання бюджетних коштів, обмеження кількості проведених досліджень з визначення провірусної ДНК.

- Дефіцит бюджетних коштів, що не дозволяє впроваджувати в практику більш вартісні тест-системи та технології (впровадження технології СКК та тест-системи Abbott Real Time HIV-1 Qualitative test є більш вартісним, ніж використання зразків цільної крові та тест-систем AmpliSens® DNA-HIV-FRT).

- Труднощі у транспортуванні зразків крові дітей для обстеження з сільської місцевості та районів, віддалених від лабораторій, що проводять ці дослідження. Немовлята, які не пройшли тестування з ранньої діагностики ВІЛ-інфекції, часто «втрачаються» для подальшого медичного супроводу, тому що їх остаточний статус, який встановлюють лише у віці 9-18 місяців за допомогою визначення в їх крові антитіл до ВІЛ $\frac{1}{2}$ методом імуноферментного аналізу, до цього часу часто залишається невідомим.

Лікарі, які працюють у сфері первинної медичної допомоги, часто не мають достатньої кваліфікації для розпізнавання симптомів ВІЛ-інфекції у дітей, що спричиняє затримку у встановленні діагнозу ВІЛ-інфекція, а також у наданні спеціалізованих послуг у випадку розвиненої ВІЛ-інфекції.

Впровадження ранньої діагностики ВІЛ-інфекції з використанням методу СКК мало великі переваги, а саме:

- 1) суттєво поліпшує доступ до ранньої діагностики ВІЛ-інфекції;
- 2) розширяє доступ когорти дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, до своєчасної антиретровірусної терапії, чим впливає на зниження показників дитячої смертності від ВІЛ-інфекції;
- 3) сприяє інтеграції діагностики ВІЛ-інфекції у немовлят, народжених ВІЛ-позитивними матерями, у первинну ланку служби охорони здоров'я матерів і дітей, що відповідає концепції реформ охорони здоров'я, що плануються до впровадження у країні;
- 4) сприяє забезпеченню універсального доступу новонароджених до педіатричного лікування і медичного догляду.

Треба відзначити, що для впровадження нової технології СКК в Україні та застосування нових тест-систем тільки наявності необхідного обладнання було недостатньо. Відповідно до рекомендацій ВООЗ “Global Fund Quality Assurance Policy for Diagnostic Products, 1 March 2011” та Clinical and Laboratory Standards Institute “Method Comparison and Bias Estimation”, в рамках співробітництва між представництвом ЮНІСЕФ в Україні, ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України», ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», обласних центрів СНІДу та Центрів з контролю та профілактики захворювань (CDC, Атланта, США) на першому етапі досліджень було проведено оцінку діагностичної цінності трьох тест-систем, дві з яких були зареєстровані в Україні: AmpliSens® DNA-HIV-FRT (виробництва Центрального науково-дослідницького інституту епідеміології, м. Москва, Росія), COBAS Ampliprep/COBAS TaqMan HIV-1 QualTest

(виробництва Roche Diagnostics, Inc., Швейцарія) та Abbott RealTime HIV-1 Qualitative test (виробництва Abbott Diagnostics, Inc., США) щодо їх чутливості, специфічності, прогностичних значень позитивного та негативного результату при дослідженні СКК новонароджених від ВІЛ-інфікованих жінок дітей

У 2014 році в Україні було взято під медичний нагляд 3600 дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками. Найбільшу кількість таких дітей зареєстровано у регіонах з високим рівнем поширеності ВІЛ, де епідемічний процес активно підтримувався передачею збудника серед осіб з груп високого ризику щодо інфікування ВІЛ, насамперед, серед ЛВІН, а саме – у Донецькій (n=553 дітей), Дніпропетровській (528), Одеській (492), Миколаївській (199) областях, та м. Києві (242).

Найбільшу кількість пологів у ВІЛ-позитивних вагітних в 2014р. також зафіксовано у Донецькій (575 пологів), Дніпропетровській (541), Одеській (464), Миколаївській (191) областях та м. Києві (283). Частка пологів у перерахованих регіонах склала 57,5% від усіх (3573) пологів серед ВІЛ-позитивних вагітних в Україні.

Крім того, для вказаних областей характерним було:

- значний відсоток жінок у III-IV стадіях ВІЛ-інфекції на момент взяття на облік з приводу вагітності: Дніпропетровська (21%), Одеська (25%) області, м. Київ (24%);

- значна кількість жінок, в яких ВІЛ-позитивний статус виявлено після 26 тижнів вагітності, у пологах або після пологів: Дніпропетровська область - 16%, Миколаївська – 24%, Одеська – 19%, м. Київ – 17%;

- найбільша в Україні кількість виявлених в пологах ВІЛ-позитивних жінок: Дніпропетровська область – 58 вагітних, Одеська – 41;

- несвоєчасна госпіталізація ВІЛ-позитивних породіль: у Дніпропетровській області 28% ВІЛ-позитивних жінок було доставлено в акушерський стаціонар у потужний період пологів або після пологів; в Миколаївській області – 62%, Одеській – 30%, м. Києві – 36%.

Враховуючи вказане, для пілотування досліджень з впровадження методу СКК для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у новонароджених дітей було обрано 4 регіони: Дніпропетровська, Миколаївська, Одеська області та м. Київ.

У дослідження було включено всіх дітей, народжених ВІЛ-позитивними жінками, незалежно від давності встановлення ВІЛ-позитивного статусу матері, режиму прийому АРВ-профілактики жінкою та дитиною, способу розродження матері та виду вигодовування дитини.

Таким чином, обстеженню з використанням технології СКК підлягали діти, народжені від ВІЛ-позитивних матерів, у віці 48 годин, в умовах перебування їх у пологових будинках. В подальшому, незалежно від результату першого тестування, дитина була обстежена ще мінімум два рази: у віці 1-2 та 3-4 місяці. При другому та третьому дослідженнях у дитини забирався зразок венозної крові із застосуванням системи закритої для забору крові з антикоагулянтом К₃ЕДТА.

Всього було зібрано та проаналізовано дані 870 історій хвороб ВІЛ-позитивних вагітних з 4-х регіонів України (м. Київ, Дніпропетровськ, Миколаїв, Одеса), які у 2016 році народили немовлят.

В групі дослідження переважали жінки віком від 31 до 40 років (рис. 6.1):

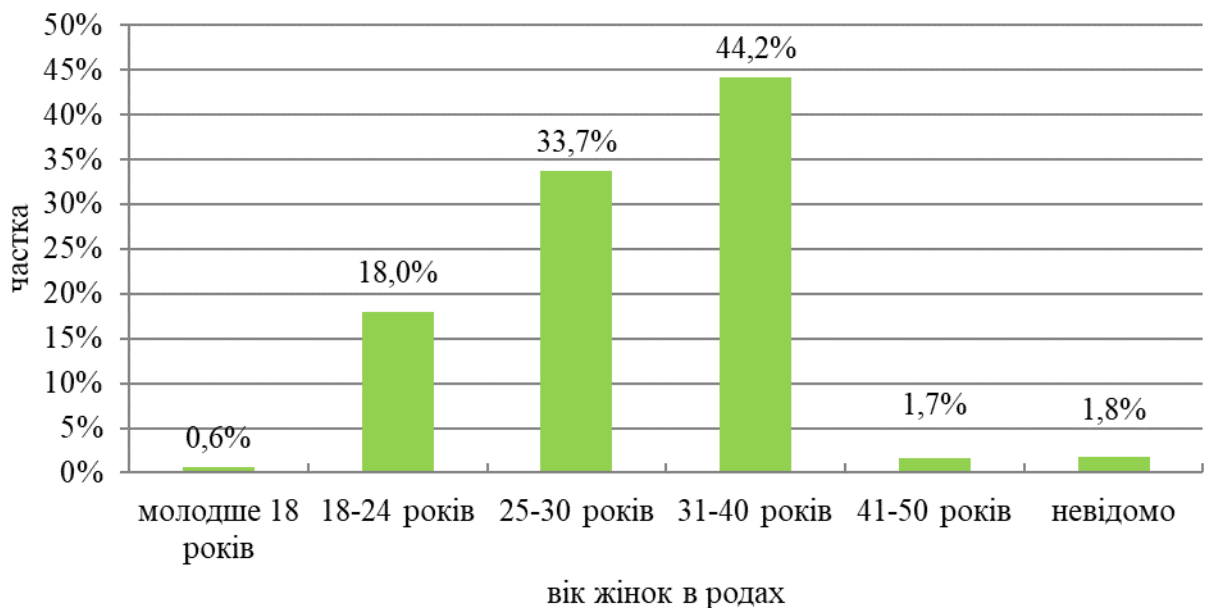


Рис.6.1 Вікова структура групи ВІЛ-позитивних жінок

В кожному регіоні була невелика кількість ВІЛ-позитивних жінок, які народили після 40 років (в Києві – 6 осіб, в Дніпропетровську – 5, в Одесі – 2, у Миколаєві – 1); разом з тим, серед породілей було й 5 неповнолітніх (17-річних) мам, дві з них свого часу отримали ВІЛ-інфекцію вертикальним шляхом, 3 – статевим.

Взагалі статевий шлях передачі ВІЛ виявився провідним (91,8% випадків) серед шляхів інфікування жінок дослідної групи (рис. 6.2).

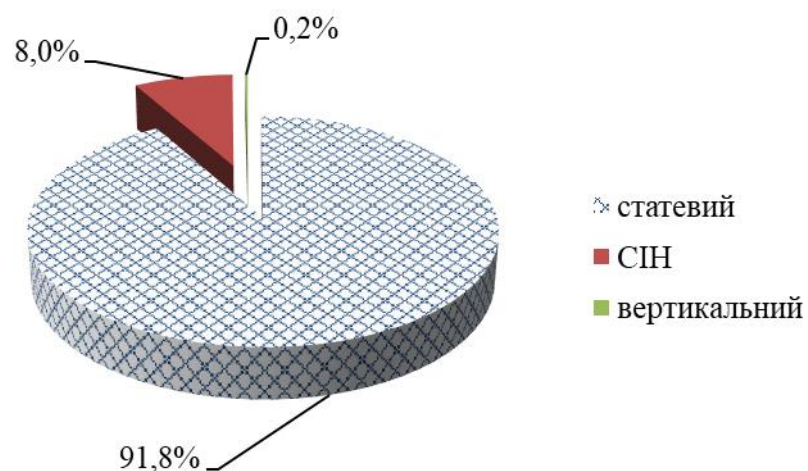


Рис. 6.2 Структура шляхів інфікування ВІЛ-позитивних вагітних жінок групи дослідження

Серед вагітних жінок Одеси та Миколаєва ЛВІН була незначна кількість ЛВІН (2,2% та 2,3% відповідно). Проте в м. Києві ВІЛ-інфіковані ЛВІН склали майже п'яту частину породілей – 30 осіб (20,3%), з них: 13 матерів були активними ЛВІН, 10 – споживали наркотичні речовини в минулому, ще 7 жінок знаходились на замісній підтримувальній терапії (ЗПТ). Схожа ситуація була й у Дніпропетровську: ЛВІН склали 8,6% (27 осіб), з них 13 жінок були активними споживачами ін'єкційних наркотиків, ще 13 – мали в анамнезі споживання ін'єкційних наркотиків, 1 жінка знаходилася на ЗПТ.

Майже половині жінок ВІЛ-позитивний статус було встановлено лабораторно ще до вагітності, проте були й випадки пізнього виявлення ВІЛ-інфекції. Так, 3 % вагітних дізналися про свій ВІЛ-позитивний статус вже у

пологах, 8 жінок (1%) (2 - з Києва, 2 – з Дніпропетровська, 4 – з Одеси) – навіть після пологів (рис. 6.3).

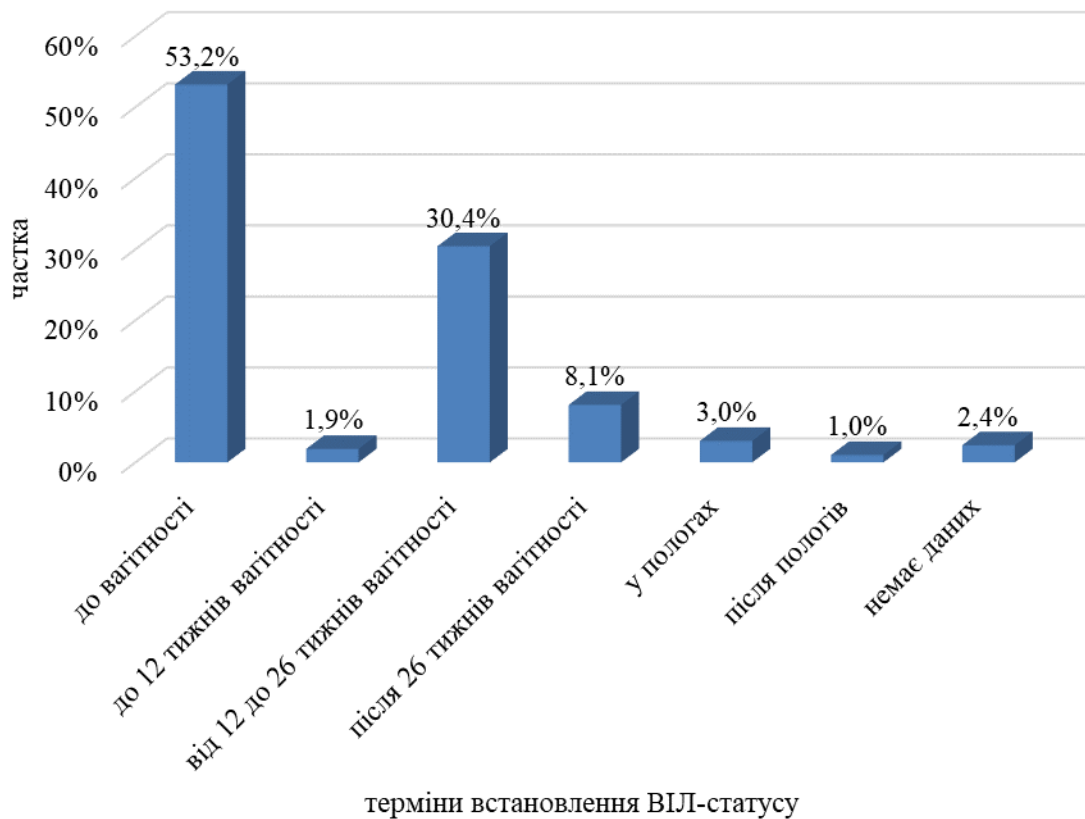


Рис. 6.3 Терміни встановлення вагітним жінкам ВІЛ-позитивного статусу за допомогою лабораторних методів досліджень

Що стосується останньої групи вагітних жінок, в яких встановлено ВІЛ-статус після пологів, то майже всі вони не зверталися до жіночих консультацій з приводу вагітності, не перебували на обліку, вперше потрапили до родопомічних закладів вже у пологах (4 пацієнтки були з Одеси, 2 – з Києва, 2 – з Дніпропетровська). В однієї з Одеських пацієнток (1996 року народження) в пологах діагностували ще й сифіліс (дитина отримувала профілактичний курс лікування проти Lues, мати ще у пологовому будинку відмовилася від дитини).

На момент пологів в більшості жінок (в 48,1%) діагностовано I стадію ВІЛ-інфекції (безсимптомну або з ознаками первинної генералізованої лімфаденопатії - ПГЛ). Проте майже третина породілей (237 осіб – 27,4%) знаходилися в III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції(рис. 6.4).

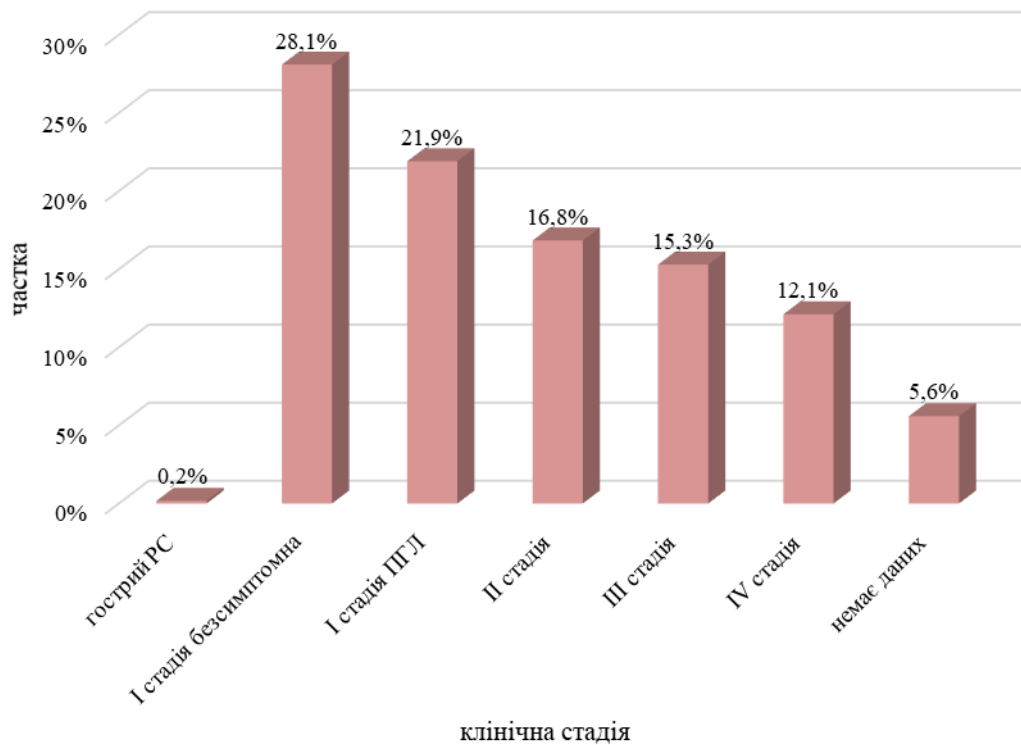


Рис. 6.4 Клінічні стадії ВІЛ-інфекції у ВІЛ-позитивних матерів на момент пологів

У всіх немовлят у віці 48 годин від народження планувалося відібрати зразки СКК для тестування на наявність провірусної ДНК ВІЛ-1 методом ПЛР. Вище вже вказувалося, що позитивний вірусологічний тест на наявність провірусної ДНК у віці дитини 48 годин, дозволяє підтвердити факт антенатального інфікування ВІЛ новонароджених дітей. Проте не всі матері надавали згоду на відбір СКК, деякі мами дізналися про свій ВІЛ-статус вже після пологів, тому з 870 необхідних було відібрано 844 зразки СКК (97%). Так, в Одесі в двох випадках зафіксовано відмови матерів від обстеження дитини за допомогою СКК, ще в одному випадку зразок СКК містив недостатній для тестування об'єм крові.

Більш складною виявилася ситуація з відбором зразків СКК у дітей в місті Києві: від 191 новонароджених дітей отримано тільки 168 (88%) зразків СКК. Причини виявилися різноманітні: хтось з вагітних жінок отримав ВІЛ-статус вже після пологів; декілька мам народжували в інших областях (включаючи зону АТО), а потім звернулися за медичною допомогою до

Київського міського центру СНІДу. Більшість матерів цієї когорти - мешканки зони АТО. Вони не давали згоду на відбір СКК, не ставали на облік, щодо них та їхніх дітей немає більш ніякої інформації.

Відібрані зразки СКК були протестовані на наявність провірусної ДНК ВІЛ-1 (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Результати тестування зразків СКК, зібраних в рамках досліджень з впровадження в Україні методу сухої краплі крові для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у новонароджених

№	Регіон	Всього протестовано зразків СКК	Кількість зразків СКК з ВІЛ-позитивним результатом	Позитивний результат в СКК підтверджено при тестуванні зразку цільної крові чи визначенні рівня вірусного навантаження ВІЛ у дитини	Частота передачі ВІЛ від матері до дитини за результатами тестування зразків СКК
1	м. Миколаїв	88	4	2	2,27%
2	м. Київ	191	10	2	1,05%
3	м. Дніпропетровськ	314	4	3	0,96%
4	м. Одеса	277	8	7	2,53%
	Загалом	870	26	14	1,61%

Результати тестування СКК дозволили встановити, що частота виявлення випадків антенатального інфікування ВІЛ дітей склала 1,61%.

Всі мами інфікованих антенатально дітей були молодого віку: від 19 років до 33-х (тільки одна вагітна з цієї групи народила дитину у віці 45 років).

Більшість жінок (8 з 14-ти – 51,7%) знаходилися на I стадії ВІЛ-інфекції (безсимптомній або ПГЛ), 4 – в IV стадії, ще двом стадію ВІЛ-інфекції на момент пологів виявити не вдалося, оскільки ВІЛ-статус жінкам було встановлено вже після пологів. Серед матерів 9 приймали курс АРВП, 5 – відмовилися.

З 14-ти дітей 12 отримали АРВП (6 дітей – протягом 7 днів, 6 – протягом 28 днів), проте ці діти були інфіковані ВІЛ ще до народження (антенатальним шляхом), тому профілактика вертикальної трансмісії ВІЛ не мала ефекту.

Слід підкреслити, що у випадку антенатального інфікування дитини вкрай важливо якомога раніше встановити дитині ВІЛ-статус для своєчасного призначення антиретровірусного лікування та збереження дитині життя. Зробити це можна шляхом впровадження в пологових будинках відбору зразків СКК у дитини у віці 48 годин для тестування на наявність провірусної ДНК ВІЛ-1 методом ПЛР.

Більшість матерів розпочали АРВП/АРТ своєчасно (5 з 9-ти жінок – до 22 тижня вагітності), проте не досягли максимальної супресії ВІЛ (зниження ВН ВІЛ до невизначального рівня). Середній рівень ВН ВІЛ у матерів склав 45173 РНК-копій/мл плазми крові. На нашу думку високий рівень вірусного навантаження ВІЛ у матері протягом вагітності – це найсуттєвіший фактор ризику антенатального інфікування ВІЛ дитини. Слід зазначити, що вагітні жінки отримували схеми АРТ, ключовим компонентом яких був препарат Lpv/rtv, що відноситься до інгібіторів протеази - класу препаратів з потужним противірусним ефектом, з високим генетичним бар'єром, резистентність до яких формується дуже рідко (в Україні – в 1,1% випадків). Відсутність вірусологічної ефективності АРТ на тлі прийому Lpv/rtv найчастіше є наслідком порушення пацієнтами режиму прийому АРВ-препаратів. Тобто, нерегулярний прийом матер'ю АРВ-препаратів сприяє антенатальному інфікуванню дитини. Крім того, якщо жінка має в анамнезі кілька таких вагітностей з порушеннями режимів прийому АРВ-препаратів та припиненням прийому АРТ після пологів, це може призвести до формування у неї мутацій резистентності ВІЛ, вірусологічної неефективності АРТ під час наступних вагітностей та передачі резистентних штамів ВІЛ новонародженим дітям.

Викликав занепокоєння й той факт, що незважаючи на високий рівень ВН ВІЛ у матерів, спосіб розродження у 9 випадках з 14 був обраний як «мимовільні пологи» (фізіологічним шляхом), хоча з метою зниження ризику

інфікування ВІЛ дитини в пологах при високому рівні ВН ВІЛ у матері рекомендується елективний кесарів розтин (ЕКР).

Серед СКК була незначна кількість зразків, позитивний результат яких не підтверджено при тестуванні зразків цільної крові. Така ситуація (позитивний результат в СКК, потім – негативний в цільній крові) могла скластися, якщо зразок СКК дитини контаміновано (забруднено) кров'ю ВІЛ-інфікованої матері. Для з'ясування причин отримання хибно позитивних результатів тестування СКК, лікарями-педіатрами були відвідані заклади охорони здоров'я, в яких приймають пологи у ВІЛ-інфікованих матерів. Було з'ясовано, що новонароджену дитину, як правило, не миють після пологів, а тільки протирають вологою серветкою, тому при взятті зразків СКК на папір потрапляє, в тому числі й кров матері, що при тестуванні СКК в ПЛР забезпечує позитивний результат.

Разом з тим, майже в кожному з регіонів були випадки, де навпаки спостерігався ВІЛ-негативний результат тестування зразків СКК та ВІЛ-позитивний при тестуванні зразків цільної венозної крові (у віці дитини 1-2 та 3-4 місяці). Такі випадки, як правило, можуть мати місце, якщо дитина інфікується ВІЛ не антенатально, а під час пологів.

Загалом ВІЛ-позитивний результат тестування зразків цільної венозної крові після негативного результату тестування СКК виявлено у 10 випадках (5 – у Дніпропетровську, 1 – у Миколаєві, 3 – в Одесі, 1 – у Києві). Ще в 3 випадках (2 – в Одесі, 1 – в Києві) зразки СКК не були зібрані взагалі.

Аналіз даних 10 історій хвороб ВІЛ-інфікованих вагітних жінок, діти яких отримали ВІЛ-позитивний статус при тестуванні цільної венозної крові показав, що більшість жінок (8 осіб) вчасно приходили за АРВ-препаратами: з них 3 жінки свідчили, що розпочали АРТ ще до вагітності; 3 – до 24 тижня вагітності, одна – на 31 тижні вагітності, ще 1 жінка отримала профілактику вертикальної трансмісії ВІЛ під час пологів (однократний прийом препарату NVP). Одній вагітній ВІЛ-статус було встановлено також у пологах, вона відмовилася від надання АРВП дитині, сама профілактичний курс АРВ-

препаратів теж не приймала, протягом 2,5 місяців вигодовувала дитину груддю, поки дитина не померла.

За даними медичної документації більшість новонароджених дітей (9 з 10) отримали профілактичний курс АРВ-препаратів, що повинно було перешкодити інфікуванню дитини, якщо передача ВІЛ відбулася під час пологів, але цього не сталося. Всі діти в наступному отримали ВІЛ-позитивний статус внаслідок виявлення у них провірусної ДНК ВІЛ-1 методом ПЛР. Відсутність очікуваного ефекту від лікування може мати місце, якщо дитина фактично не отримувала АРВ-препаратів внаслідок низької прихильності матері до лікування. На нашу думку, це припущення правомочне, оскільки матері цих дітей дійсно мали низький рівень прихильності до лікування. Підтвердженням вказаного було те, що всі жінки цієї групи не досягли максимальної супресії ВІЛ. Так, середній рівень вірусного навантаження ВІЛ в них склав 119 528 РНК-копій/мл плазми крові. Як і в першій групі, більшість жінок знаходилися на схемах з Lpv/rtv, відсутність вірусологічної ефективності АРТ свідчила про порушення пацієнтками режиму прийому АРВ-препаратів (тобто вони самі не приймали АРВ-препарати та не давали їх дітям).

Привернув увагу й той факт, що у всіх 10 жінок замість ЕКР відбулися мимовільні пологи, хоча у 6-ти з них рівень ВН ВІЛ був високим, ще 4 жінки зовсім не мали даних щодо рівня ВН ВІЛ.

Загалом від 870 ВІЛ-інфікованих вагітних жінок – учасниць досліджень в 4-х регіонах України народилося 27 ВІЛ-позитивних дітей (табл. 6.2).

Встановлено, що частота передачі ВІЛ вертикальним шляхом в 4-х регіонах України в 2016 році склала 3,1%.

Аналіз отриманих даних дає підставу стверджувати, що впровадження в пологових будинках України збору зразків СКК у дітей, віком 48 годин, народжених ВІЛ-позитивними матерями, для раннього виявлення методом ПЛР антенатального інфікування ВІЛ, дозволить забезпечити раннє виявлення ВІЛ-інфекції у новонароджених дітей та зберегти життя ВІЛ-позитивним

дітям (отримані нами дані були враховані при розробці Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної та третинної медичної допомоги дітям, затвердженого наказом МОЗ України №92 від 24.02.2015р.).

Таблиця 6.2

Результати тестування зразків крові методом ПЛР для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у новонароджених

№	Регіон	Всього обстежено дітей	Кількість зразків крові з ВІЛ-позитивним результатом	Частота передачі ВІЛ від матері до дитини за результатами тестування методом ПЛР
1	м. Миколаїв	88	3	3,41%
2	м. Київ	191	4	2,09%
3	м. Дніпропетровськ	314	8	2,55%
4	м. Одеса	277	12	4,33%
	Загалом	870	27	3,10%

Нерегулярний прийом ВІЛ-позитивною вагітною жінкою АРВ-препаратів сприяє антенатальному інфікуванню ВІЛ дитини. Наявність в анамнезі кілька вагітностей з порушеннями режимів прийому АРВ-препаратів та припиненням прийому АРТ після пологів, може призвести до формування у жінки мутацій резистентності ВІЛ, вірусологічної неефективності АРТ під час наступних вагітностей та передачі резистентних штамів ВІЛ новонародженій дитині.

Моніторинг вірусологічної ефективності АРВП/АРТ (визначення рівня вірусного навантаження ВІЛ методом ПЛР) у ВІЛ-позитивних вагітних жінок та посилення роботи у напрямку формування у них високого рівня прихильності до лікування можуть бути запорукою зниження в Україні рівня вертикальної трансмісії ВІЛ.

6.2 Частота набуті резистентності ВІЛ у дітей на тлі прийому АРТ

Нами проаналізовано зразки крові дітей, які отримували АРТ в регіональних ЗОЗ – обласних центрах профілактики та боротьби зі СНІДом МОЗ України, проте не мали вірусологічної ефективності терапії. Загалом до групи дослідження увійшли 195 дітей, із зразків крові яких були отримані нуклеотидні послідовності області гену *pol* ВІЛ-1. Діти були у віці від 1 до 17 років. Більшість склали хлопці (n=114; 58,5%).

Результати проведених нами молекулярно-генетичних досліджень дозволили встановити, що у дітей в субтиповій структурі популяції ВІЛ, переважає ВІЛ-1 субтипу А (91,3%), ВІЛ-1 субтипу В дорівнює 8,7% (рис. 6.5).

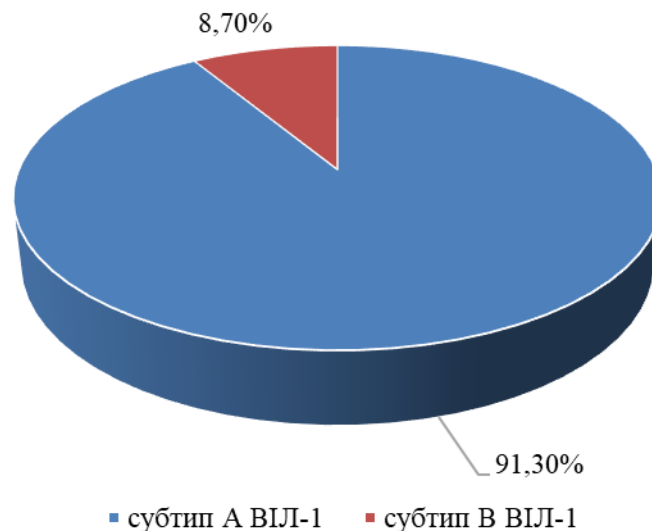


Рис. 6.5 Субтипова структура популяції ВІЛ-1, що циркулює серед ВІЛ-позитивних дітей

ВН ВІЛ у дітей знаходилося у діапазоні від 2136 до 834414 РНК-копій/мл плазми крові, середнє значення дорівнювало 109172 РНК-копій/мл. Усі ВІЛ-інфіковані діти отримували АРТ із застосуванням 2 НІЗТ та 1 ННІЗТ або 2 НІЗТ + 1 ІП (табл. 6.3).

Найчастіше (76,9%) дітям призначалися схеми на основі AZT/3ТС (НІЗТ). У якості ключового компоненту застосовували: Lpv/rtv (41,5%), EFV

(34,9%), NVP (19,5%) NFV (2,6%). Трьом дітям (1,5%) було призначено схему з трьох НІЗТ.

Діти знаходилися на терапії протягом від 1,5 до 15 років, середня тривалість АРТ 4,8 років.

Таблиця 6.3

Схеми АРТ, які застосовувалися для лікування ВІЛ-позитивних дітей

№	Схеми АРТ, з яких ВІЛ-позитивні діти починали лікування	Кількість та частота призначення схем АРТ (n=195)	
		абс.	%
1	AZT/3TC/EFV	60	30,8%
2	AZT/3TC/Lpv/rtv	57	29,2%
3	AZT/3TC/NVP	27	13,9%
4	ABC/3TC/Lpv/rtv	24	12,3%
5	ABC/3TC/NVP	11	5,6%
6	TDF/3TC/EFV	3	1,5%
7	TDF/FTC/EFV	3	1,5%
8	AZT/3TC/ABC	3	1,5%
9	AZT/3TC/NFV	3	1,5%
10	d4T/3TC/EFV	2	1,1%
11	ddI/d4T/NFV	2	1,1%

Більшості дітей було призначено одну схему терапії, решті - дві, три, чотири і навіть п'ять схем лікування (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Кількість режимів лікування в анамнезі ВІЛ-позитивних дітей

Кількість схем АРТ в анамнезі пацієнтів	Кількість дітей з вірусологічною неефективністю АРТ (n=108)	
	абс.	%
1	108	55,4%
2	49	25,1%
3	27	13,8%
4	7	3,6%
5	4	2,1%

Для всіх зразків було отримано нуклеотидні послідовності фрагменту гену *pol* ВІЛ-1, що кодує ген протеази, і ділянку гену зворотної транскриптази.

Проведений аналіз дозволив виявити наступні мутації резистентності ВІЛ (рис. 6.6).

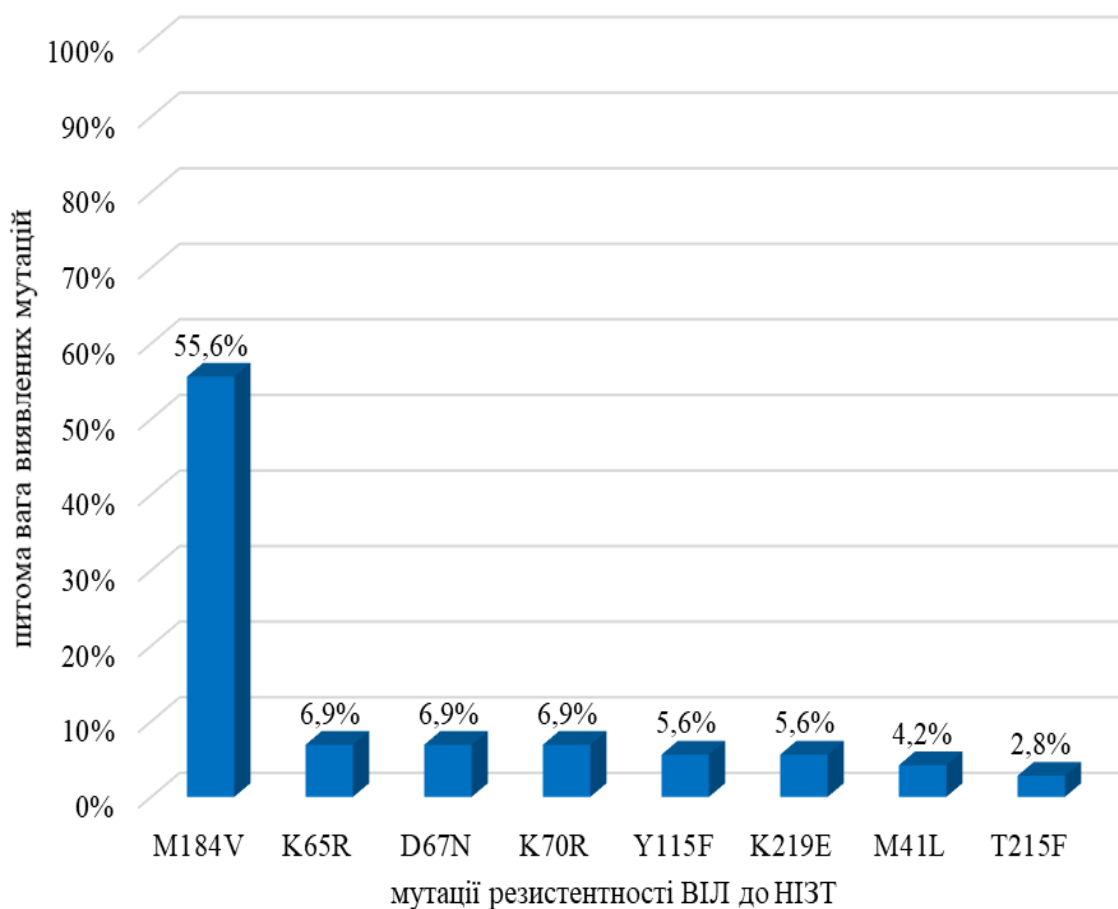


Рис. 6.6 Частота формування мутацій резистентності ВІЛ до НІЗТ у дітей на тлі прийому АРТ

Серед мутацій резистентності ВІЛ до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази частіше за інші було виявлено мутації резистентності ВІЛ G190S, Y181C, K103N (рис. 6.7).

Вказані мутації викликають резистентність ВІЛ високого рівня до Ефавірензу (EFV) та Невірапіну (NVP), низького – до Етравірину (ETR). При наявності хоча б однієї з цих мутацій терапію препаратом групи ННІЗТ необхідно припинити, оскільки продовження його прийому на тлі недостатньої вірусологічної відповіді вірусу на терапію з досить значною вірогідністю призведе до зростання кількості мутацій резистентності ВІЛ до

всього переліку ННІЗТ (в тому числі до препаратів з групи ННІЗТ, які ще знаходяться на стадії розробки).

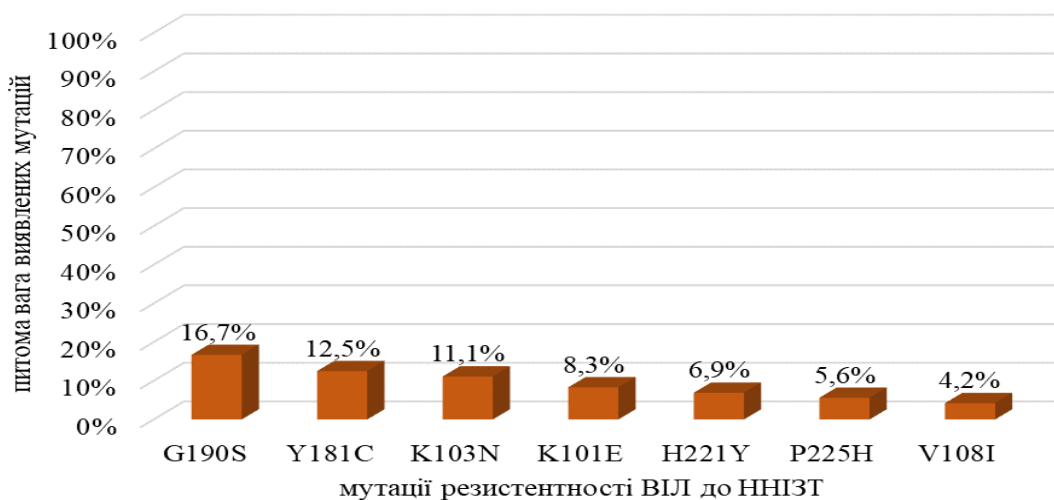


Рис. 6.7 Частота формування мутацій резистентності ВІЛ до ННІЗТ у дітей на тлі прийому АРТ

До препаратів класу ІІ частота формування МР ВІЛ залишалася низькою (в поодиноких випадках) (рис. 6.8)

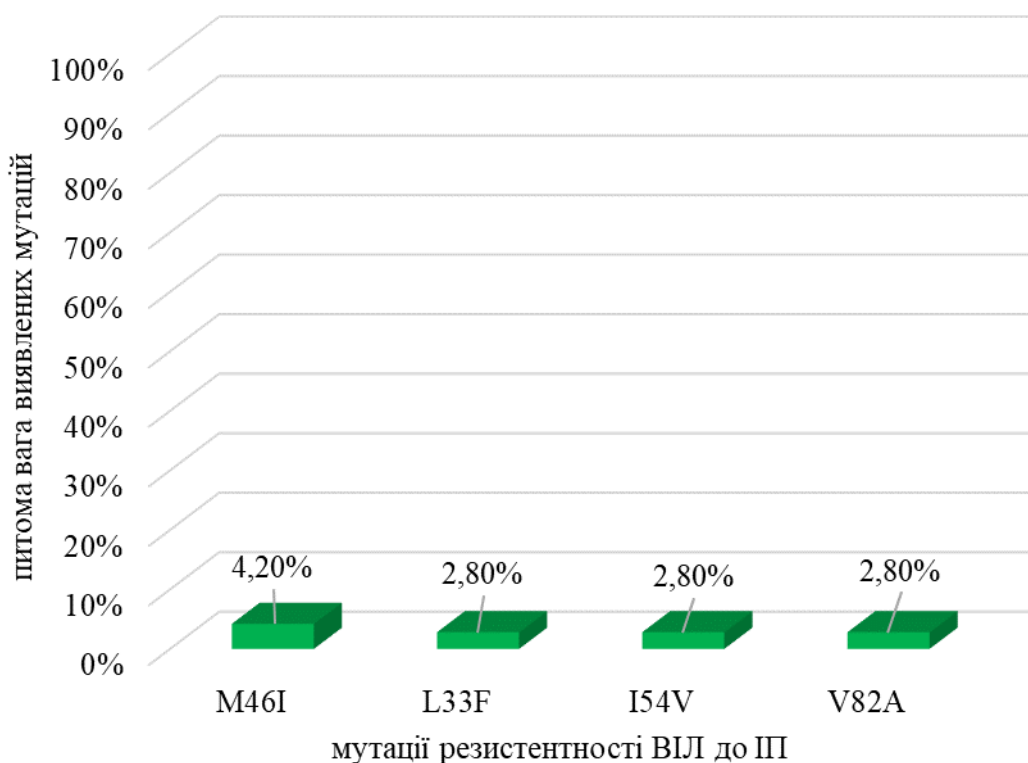


Рис. 6.8 Частота формування мутацій резистентності ВІЛ до ІІ у дітей на тлі прийому АРТ

Для мінімізації впливу частоти замін режимів АРТ на ризик формування мутацій резистентності ВІЛ нами було відібрано для аналізу нуклеотидні послідовності геному ВІЛ-1 108 дітей, які мали в анамнезі тільки одну схему лікування.

Одна група дітей (n=60; 55,5%) знаходилася на схемах терапії, ключовим компонентом яких був ІІ (з високим генетичним бар'єром), інша (n=48; 44,5%) отримувала ННІЗТ (клас препаратів з низьким генетичним бар'єром) (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

**Препарати, що призначалися у якості АРТ ВІЛ-позитивних дітей,
які мали в анамнезі тільки одну схему лікування**

№	Схеми АРТ, з яких ВІЛ-позитивні діти починали лікування	Кількість та частота призначення схем АРТ (n=108)	
		абс.	%
1	AZT/3TC/Lpv/rtv	40	37,0%
2	AZT/3TC/EFV	23	21,3%
3	ABC/3TC/Lpv/rtv	20	18,5%
4	AZT/3TC/NVP	14	13,0%
5	ABC/3TC/NVP	8	7,4%
6	TDF/FTC/EFV	3	2,8%

Виявлено, що на тлі прийому ключових компонентів з різним генетичним бар'єром, частота формування мутацій резистентності ВІЛ до основної частини схеми терапії (препаратів класу НІЗТ) також є різною (рис. 6.9).

Привернув увагу той факт, що прийом препаратів з низьким генетичним бар'єром (ННІЗТ) супроводжувався формуванням мутацій резистентності ВІЛ до НІЗТ значно частіше, ніж прийом препаратів класу ІІ з високим генетичним бар'єром. Так, частота виявлення мутації M184V на тлі прийому ННІЗТ складала 70,6%, в той час, як на тлі прийому ІІ ця мутація виявлялася майже вдвічі рідше – в 38,1%. Аналогічна ситуація з мутаціями K70R та Y155F.

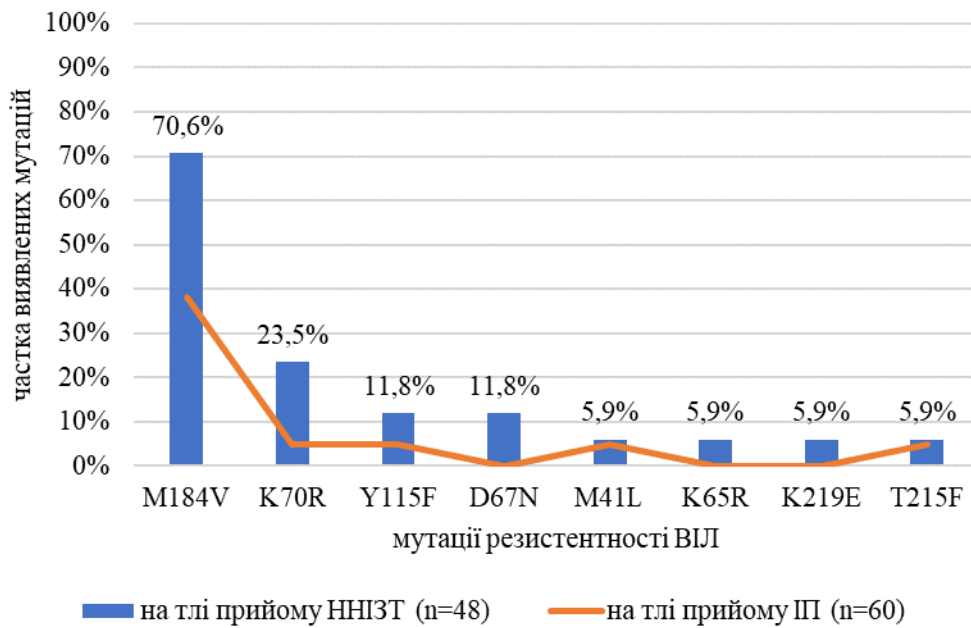


Рис. 6.9 Частота формування мутацій резистентності ВІЛ до НІЗТ у дітей з однією схемою терапії в анамнезі

Нами проведено порівняльний аналіз між самими ключовими компонентами (препаратами з різним генетичним бар'єром) з точки зору ризику формування мутацій резистентності ВІЛ. Відносна кількість мутацій резистентності ВІЛ до ННІЗТ дещо перевищувала відносну кількість мутацій резистентності ВІЛ до ІІ, проте різниця не була достовірною (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Частота виявлення мутацій резистентності ВІЛ до ННІЗТ та ІІ у ВІЛ-інфікованих дітей, які отримували одну схему АРТ

№	Мутації резистентності ВІЛ до ННІЗТ	Кількість виявлених мутацій на тлі прийому ННІЗТ (n=48)		Мутації резистентності ВІЛ до ІІ	Кількість виявлених мутацій на тлі прийому ІІ (n=60)	
		абс.	%		абс.	%
1	G190S	14	29,2%	M46I	3	5,0%
2	Y181C	11	22,9%	I54V	3	5,0%
3	K101E	8	16,7%	Q58E	3	5,0%
4	K103N	8	16,7%	T74S	3	5,0%
5	V108I	6	12,5%			
6	H221Y	6	12,5%			
7	P225H	6	12,5%			

Загалом відзначимо, що з 195 дітей групи дослідження, у 70 (35,9%) не виявлено жодної мутації резистентності ВІЛ, що вказувало на те, що причиною вірусологічної неефективності лікування було порушення режиму прийому препаратів з боку батьків маленьких пацієнтів. У 48 (68,6%) випадках ці порушення зафіксовані в групі дітей віком від 4 до 10 років. Це той вік, коли дитина повністю залежить від прихильності батьків до лікування. Тобто, недостатня прихильність до АРТ в нашій країні залишається значною проблемою програм АРТ як для дорослих пацієнтів, так і для дітей.

В групі дітей з мутаціями резистентності ВІЛ, віком до 14 років, за статтю різниці у частоті формування стійкості ВІЛ не було. А вже з 15 років, коли підлітки самостійно приймають АРВ-препарати, мутації резистентності ВІЛ було виявлено тільки у хлопців. Це підтверджує факт того, що чоловіки, починаючи з підліткового віку, схильні з різних причин порушувати режим прийому АРВ-препаратів і на цьому потрібно акцентувати увагу.

Таким чином, визначення спектру мутацій резистентності вірусу до АРВ-препаратів у ВІЛ-позитивних дітей, дозволило зробити висновки, що серед мутацій резистентності ВІЛ до ННІЗТ у дітей найбільш поширеними були G190S (16,7%); Y181C (12,5%), K103N (11,1%). Значимі мутації у нуклеотидній послідовності, що кодує протеазу, у дітей зустрічалися рідко: M46I (4,2%); V82A (2,8%); I54V (2,8%). Серед мутацій резистентності до НІЗТ найчастіше виявлялися M184V (55,6%), K65R (6,9%), D67N (6,9%), K70R (6,9%). Показано, що недостатня прихильність батьків до лікування дітей залишається суттєвою проблемою програм надання АРТ в Україні.

Виявлено, що у дітей мутації резистентності ВІЛ до ННІЗТ стають причиною вірусологічної неефективності лікування в 1,5% випадків; до ІІ – в 0,24% випадків.

Слід зазначити, що діти можуть інфікуватися стійкими до АРВ-препаратів варіантами ВІЛ вертикальним шляхом від матері (в цьому випадку для дитини це буде первинною резистентністю ВІЛ). Ми намагалися вивчити проблему первинної резистентності ВІЛ у дітей, народжених ВІЛ-

позитивними матерями, проте організація збору зразків крові в регіонах, їх транспортування, тестування вимагає не тільки значних коштів (орієнтовна собівартість одного тесту щодо секвенування геному ВІЛ дорівнює 500 доларів США), але й організаційно-виконавчих підходів, управлінських рішень, які поки що не впроваджені.

Разом з тим, ми мали можливість у повсякденній практиці виявляти випадки зараження дітей стійкими варіантами ВІЛ від ВІЛ-позитивної матері.

Наприклад, було отримано результат тестування зразку плазми крові ВІЛ-позитивного хлопчика, віком 3 роки, який знаходився на лікуванні, проте не мав вірусологічної ефективності терапії. Дитина отримувала схему АРТ, ключовим компонентом якої був препарат Lpv/rtv (інгібітор протеази), проте у зразку плазми крові було виявлено набір мутацій резистентності ВІЛ до класу препаратів ННІЗТ, який дитина ніколи в житті не приймала. Дані анамнезу свідчили, що хлопчик народився з нормальною вагою знаходився на грудному вигодовуванні 1,5 місяці, проте після народження вагу набирала погано, у віці 1 місяць переніс ГРВІ, в 5 місяців йому було діагностовано пневмоцистну пневмонію, в 7 місяців – туберкульоз (ВДТБ), первинний туберкульозний комплекс правої легені, в мокроті дитини виявлено мікобактерії туберкульозу (МКТБ). Діагноз ВІЛ-інфекція було поставлено у віці 7 місяців при обстеженні за клінічними показами. Мати знаходилася на обліку в жіночій консультації з 9 тижнів вагітності, двічі обстежувалася на наявність антитіл до ВІЛ і двічі результат був негативний. На момент пологів мати не отримувала АРТ, знаходилася у «серологічному вікні», ВІЛ-інфекція в неї була виявлена пізніше, за епідемічними показами. Дитина отримала від ВІЛ-позитивної матері резистентний до класу препаратів ННІЗТ варіант ВІЛ і це був випадок передачі первинної резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів. Мутації резистентності закріплюються в геномі ВІЛ позитивно і у разі призначення в майбутньому такій дитині класу препаратів ННІЗТ – це призведе до неефективності терапії.

Ця інформація є дуже важливою і повинна враховуватися для удосконалення епідагляду за ВІЛ-інфекцією в країні.

Висновки за розділом 6

Виявлено, що недостатня прихильність батьків до АРТ залишається суттєвою проблемою лікування ВІЛ-позитивних дітей в Україні.

Серед мутацій резистентності ВІЛ до ННІЗТ у дітей найбільш поширеними є: G190S (16,7%); Y181C (12,5%), K103N (11,1%). Мутації резистентності ВІЛ до ІІ у дітей зустрічаються рідко: M46I (4,2%); V82A (2,8%); I54V (2,8%). Серед мутацій резистентності до НІЗТ найчастіше виявляються M184V (55,6%), K65R (6,9%), D67N (6,9%), K70R (6,9%).

Встановлено, що частота набутої резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів у ВІЛ-позитивних дітей складає 5,0%. Мутації резистентності ВІЛ до ННІЗТ стають причиною вірусологічної неефективності лікування в 1,5% випадках; до ІІ – в 0,2% випадках.

Визначено, що у дітей формування мутацій резистентності ВІЛ до препаратів класів ННІЗТ та ІІ відбувається достовірно ($p < 0,05$) рідше у порівнянні з дорослими пацієнтами, що можна пояснити тим, що більшість дітей розпочинають АРТ не з ННІЗТ, а з препаратів класу ІІ з високим генетичним бар'єром.

Перелік публікацій за матеріалами розділу 6:

1. Performance of an Early Infant Diagnostic Test, AmpliSene DNA-HIV-FRT, Using Dried Blood Spots Collected from Children Born to Human Immunodeficiency Virus-Infected Mothers in Ukraine / J. Chang, T. Tarasova, V. Shanmugam, M. Azarskova, Sh. Nguyen, M. Hurlston, J. Sabatier, G. Zhang, S. Osmanov, D. Ellenberger, Ch. Yang, Ch. Vitek, M. Liulchuk, N. Nizova. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015. Vol. 53. No.12. P. 3853–3858.

2. Спосіб приготування зразків сухих крапель крові для проведення молекулярно-генетичних досліджень: пат. 66454 Україна. № u201105359; заявл. 27.04.2011; опубл. 10.01.2012 / В.Ф. Марієвський, С.І. Доан, М.Г. Люльчук, Н.О. Бабій, А.М. Щербінська. Бюл. № 1, 2012. 6 с. (Дисертантом

проведено патентний пошук, узгоджено ідею розробки способу, оформлено патент).

3. Оцінювання сучасного стану ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-позитивними матерями: монографія / Н.В. Котова, Н.О. Бабій, І.В. Андріанова, М.Г. Люльчук, Н.О. Рингач. К.: ПЦ «Фоліант», 2013. 60 с. (Дисертантом проаналізовано літературні джерела, написані та підготовлені до друку окремі розділи монографії).

4. Бабій Н.О., Щербінська А.М., Люльчук М.Г. Поширеність резистентних до АРВ-препаратів штамів ВІЛ-1 у ВІЛ-інфікованих жінок, які отримують високоактивну антиретровірусну терапію. *Інфекційні хвороби: невирішені проблеми (діагностика, еіопатогенетичні особливості, лікування, профілактика)*: матеріали науково-практичної конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського (м. Київ, 16 жовтня 2013 р.). Київ, 2013. С. 10–11.

5. Поширеність резистентних до антиретровірусних препаратів штамів ВІЛ у жінок з неефективною АРВ-терапією / Н.О. Бабій, М.Г. Люльчук, А.М. Щербінська, В.В. Кирпічова. *Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист*: матеріали науково-практичної конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та 120-річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (м. Київ, 12 – 13 жовтня 2016 р.). Київ, 2016. С. 14–15.

РОЗДІЛ 7

ФАКТОРИ, ЩО МАЮТЬ ВПЛИВ НА ФОРМУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ВІЛ ДО АНТИРЕТРОВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ В УКРАЇНІ

7.1 Ретроспективний аналіз даних індикаторів раннього попередження (РП) резистентності ВІЛ, зібраних в когорті пацієнтів, які розпочали АРТ в 2009 році (когорта 2009 року)

Перший збір РП розпочато нами в 2010 році в рамках когортних досліджень. Для збору РП були обрані 6 регіонів України, де програма розширення доступу до АРТ впроваджувалася протягом останніх 5-ти років і де продовжувала реєструватися значна кількість нових випадків ВІЛ-інфекції. Так, збір РП проводили в Кримському республіканському, Донецькому, Дніпропетровському, Миколаївському, Одеському обласних та Київському міському центрах профілактики і боротьби зі СНІД.

В кожному регіоні для аналізу відбиралося не менше 100 історій хвороб ВІЛ-позитивних пацієнтів, які в 2009 році мали показання до початку АРТ: в Кримському республіканському – це 107 пацієнтів, Дніпропетровському обласному - 118, Донецькому обласному - 110, Миколаївському обласному - 107, Одеському обласному – 110, Київському міському - 124.

Отримані дані дозволили встановити, що рекомендованого цільового показнику щодо РП 1 досягнуто лише у 2-х з 6-ти закладів (в Донецькому та Одеському обласних центрах профілактики та боротьби зі СНІДом), тобто в двох означених регіонах всі пацієнти, яким було призначено антиретровірусну терапію, розпочали її вчасно (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Практика призначення АРТ (РПІ 1)

Назва закладу (центру профілактики та боротьби зі СНІДом)	РПІ 1а. Практика призначення АРТ. (Рекомендований цільовий показник: 100%)
Кримський республіканський	106/107 (99,1%)
Дніпропетровський обласний	114/118 (96,6%)
Донецький обласний	110/110 (100%)
Миколаївський обласний	105/107 (98,1%)
Одеський обласний	110/110 (100%)
Київський міський	114/124 (91,9%)
<i>В середньому</i>	659/676 (97,5%)

В решті центрів частина пацієнтів так і не розпочала АРТ - від поодиноких випадків в Кримському республіканському та Миколаївському обласному центрах до 10 з 124 осіб (8,1%) в Київському міському центрі СНІДу. Цей факт міг бути наслідком недостатньої чисельності в центрах СНІДу медичного персоналу, який не встигав виконувати свої обов'язки щодо формування у пацієнта прихильності до лікування.

Рекомендованого цільового показнику по РПІ 2 досягнуто в усіх 6-ти закладах (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

Кількість пацієнтів, втрачених для спостереження в перші 12 місяців АРТ

Назва закладу (центру профілактики та боротьби зі СНІДом)	РПІ 2. Пацієнти, втрачені для спостереження в перші 12 місяців АРТ (Рекомендований результат: $\leq 20\%$)
Кримський республіканський	13/106 (12,3%)
Дніпропетровський обласний	16/114 (14%)
Донецький обласний	3/110 (2,7%)
Миколаївський обласний	16/105 (15,2%)
Одеський обласний	10/110 (9,1%)
Київський міський	6/114 (5,3%)
<i>В середньому</i>	64/659 (9,7%)

Мінімальний відсоток пацієнтів, втрачених для спостереження в перші 12 місяців АРТ, зареєстровано в Донецькому обласному, максимальні – в Дніпропетровському та Миколаївському обласних центрах СНІДу.

Вказаний показник відображує частоту вибуття пацієнтів з дослідної групи внаслідок недотримання ними режиму прийому ліків. Аналіз історій хвороб пацієнтів показав, що в Кримському республіканському та Донецькому обласному центрах режим прийому ліків частіше порушували споживачі ін'єкційних наркотиків, а в Дніпропетровському та Миколаївському обласних центрах - особи із статевим шляхом інфікування ВІЛ (рис. 7.1).

Тобто, далеко не в усіх випадках режим прийому АРВ-препаратів порушують тільки споживачі ін'єкційних наркотиків. В Київському міському центрі СНІДу протягом першого року АРТ вибуло більше пацієнтів із статевим шляхом, у наступні роки – режим прийому терапії частіше порушували споживачі ін'єкційних наркотиків.

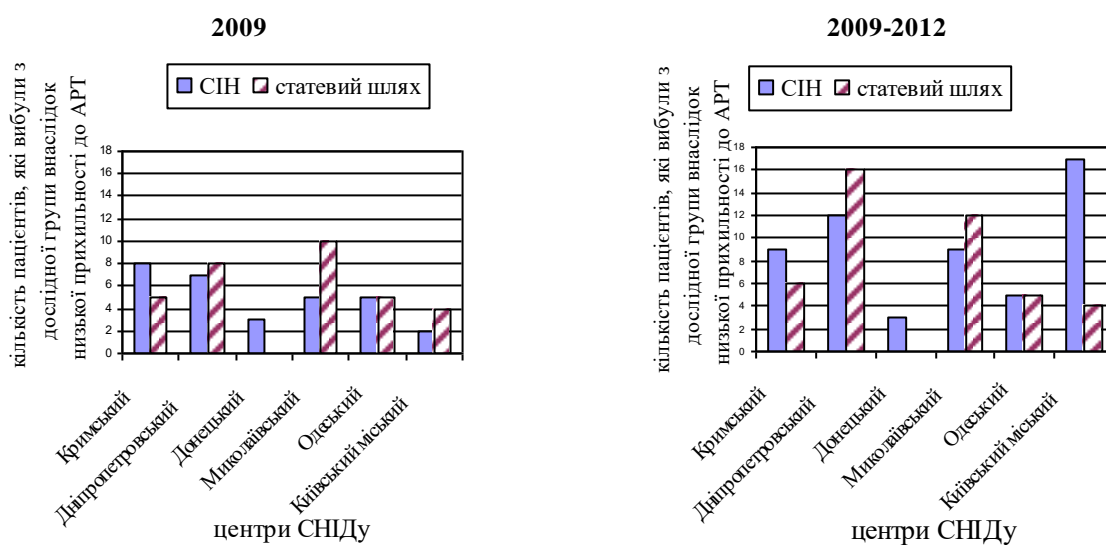


Рис. 7.1 Кількість пацієнтів, які протягом 2009-2012рр. вибули із дослідної групи по причині недостатньої прихильності до АРТ

Привернув увагу той факт, наскільки якісно в минулі роки в Донецькому обласному центрі СНІДу була організована робота у напрямку формування у пацієнтів прихильності до АРТ, оскільки протягом першого року АРТ (в 2009 році) внаслідок порушення режиму прийому АРВ-

препаратів з дослідної групи вибуло тільки 3 пацієнта з 110 (всі - споживачі ін'єкційних наркотиків) і більше до кінця дослідження (до 2012р.) з вказаної причини не вибуло жодного пацієнта. Аналогічна ситуація склалася в Одеському обласному центрі СНІДу, де протягом першого року лікування з дослідної групи по причині порушення режиму прийому АРТ вибуло 10 осіб (5-споживачів ін'єкційних наркотиків, 5 – інфікованих статевим шляхом), в наступні роки – випадків вибуття не зареєстровано.

В інших регіонах протягом трьох років спостереження кількість пацієнтів з низькою прихильністю до АРТ була значно чисельнішою, що свідчить про необхідність посилення роботи медичного персоналу у зазначеному напрямку.

Взагалі більшість пацієнтів, які вибули з дослідної групи внаслідок недотримання режиму АРТ, найчастіше порушували графік прийому АРВП в перші півроку лікування (рис. 7.2).

Це може бути пояснено тим, що у зв'язку з початком АРТ життя пацієнтів дещо змінюється: АРВ-препаратів необхідно приймати щоденно, протягом всього життя і суттєва частина пацієнтів таких змін у житті не витримує.

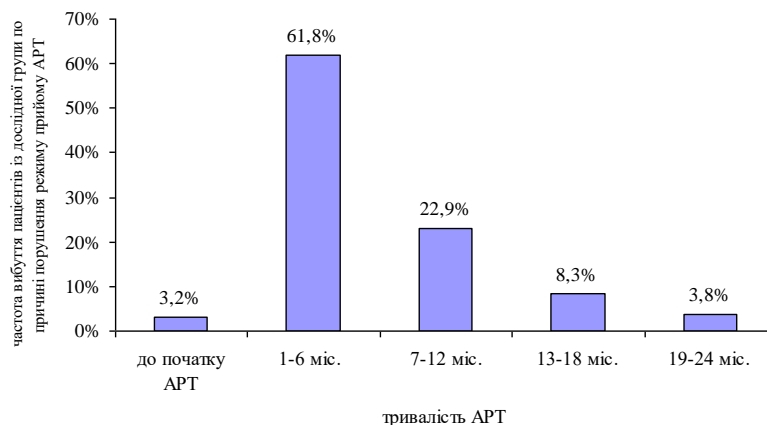


Рис. 7.2 Частота вибуття із дослідної групи пацієнтів з низькою прихильністю до АРТ в залежності від тривалості терапії

Аналіз РПІ 3а показав, що рекомендованого цільового показнику досягнуто в усіх 6-ти закладах (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Пацієнти, які продовжували отримувати АРТ першого ряду через 12 місяців лікування

Назва закладу (центру профілактики та боротьби зі СНІДом)	РПІ 3а.Продовження АРТ першого ряду пацієнтами по закінченню 12 місяців. (Рекомендований результат: $\geq 70\%$)
Кримський республіканський	79/106 (74,5%)
Дніпропетровський обласний	86/114 (75,4%)
Донецький обласний	94/110 (85,5%)
Миколаївський обласний	84/105 (80%)
Одеський обласний	96/110 (87,3%)
Київський міський	95/114 (83,3%)
<i>В середньому</i>	534/659 (81,0%)

Вказаний показник відображає кількість пацієнтів, які залишилися в дослідній групі після вибуття померлих осіб і пацієнтів, які порушували режим прийому АРВ-препаратів. У кожному регіоні через рік після початку АРТ у дослідній групі залишилося від 74,5% (в Кримському республіканському центрі СНІДу) до 87,3% (в Одеському обласному).

Аналіз історій хвороб померлих осіб показав, що найчастіше причиною смерті ВІЛ-інфікованих пацієнтів був туберкульоз (45,9% випадків), на другому місці – злоякісні пухлини (14,8%), на третьому - менінгоенцефаліти нез'ясованої етіології (11,5%).

Аналіз РПІ 4b дозволив встановити, що в половині закладів не досягнуто цільового показнику (табл. 7.4).

Таблиця 7.4

Кількість пацієнтів, які своєчасно отримували АРВП (РПІ 4b)

Назва закладу (центру профілактики та боротьби зі СНІДом)	РПІ 4b.Своєчасне отримання АРТ. (Рекомендований результат: $\geq 90\%$)
Кримський республіканський	83/106 (78,3%)
Дніпропетровський обласний	82/114 (71,9%)
Донецький обласний	110/110 (100%)
Миколаївський обласний	104/105 (99%)
Одеський обласний	102/110 (92,7%)
Київський міський	89/114 (78,1%)
<i>В середньому</i>	570/659 (86,5%)

В Дніпропетровському обласному центрі СНІДу частіше не дотримувалися графіку прийому препаратів пацієнти, інфіковані статевим шляхом, в Кримському республіканському та Київському міському центрах – споживачі ін'єкційних наркотиків.

Рекомендованого цільового показнику по РПІ 5b не досягнуто тільки в Київському міському центрі СНІДу (табл. 7.5).

Це, доречі, третій показник з п'яти, по якому у вказаному центрі не досягнуто цільового рівня. Тобто, система надання АРТ в даному закладі потребувала значного удосконалення.

Таблиця 7.5

Частота дотримання пацієнтами графіку відвідувань, пов'язаних з АРТ

Назва закладу (центру профілактики та боротьби зі СНІДом)	РПІ 5b. Дотримання графіку відвідування медичного закладу. (Рекомендований результат: $\geq 80\%$)
Кримський республіканський	95/106 (89,6%)
Дніпропетровський обласний	92/114 (80,7%)
Донецький обласний	110/110 (100%)
Миколаївський обласний	95/105 (90,5%)
Одеський обласний	104/110 (94,5%)
Київський міський	82/114 (71,9%)
<i>В середньому</i>	578/659 (87,7%)

Для оцінки безперервності забезпечення пацієнтів АРВ-препаратів нами було організовано збір РПІ 6b - відсоток місяців протягом визначеного року, коли не спостерігалось дефіциту АРВП (табл. 7.6).

Таблиця 7.6

Безперервність забезпечення лікарськими препаратами

Назва закладу (центру профілактики та боротьби зі СНІДом)	РПІ 6b. Безперервність поставок АРВП (Рекомендований результат: 100%)
Кримський республіканський	11/12 (91,6%)
Дніпропетровський обласний	11/12 (91,6%)
Донецький обласний	11/12 (91,6%)
Миколаївський обласний	11/12 (91,6%)
Одеський обласний	11/12 (91,6%)
Київський міський	11/12 (91,6%)
<i>В середньому</i>	11/12 (91,6%)

Рекомендованого цільового показнику не досягнуто в усіх лікувальних закладах, залучених до групи дослідження. Дані щодо РПІ бв збиралися за 2009 рік, коли в кожному закладі протягом жовтня місяця спостерігався дефіцит АРВП: Абакавіру (ABC) або Нелфінавіру (NFV), внаслідок чого пацієнтам замінювали схеми АРТ.

Отримані нами в 2010 році дані щодо РПІ дозволили зробити наступні висновки:

Потребує удосконалення система надання медичної допомоги ВІЛ-інфікованим пацієнтам, оскільки тільки в двох (33,3%) з 6-ти закладів досягнуто рекомендованих результатів по більшості цільових показників. На ефективність АРТ впливає державна політика щодо своєчасного та в повному обсязі забезпечення хворих АРВП. Робота в напрямку формування у пацієнтів прихильності до лікування потребує посилення в більшості регіонів України.

7.2 Ретроспективний аналіз даних РПІ, зібраних в когорті 2011 року

В 2012 році в регіональних центрах профілактики і боротьби зі СНІДом України організовано наступний збір та аналіз ранніх індикаторів попередження резистентності ВІЛ. В цей рік збір РПІ було організовано в 23-х центрах СНІДу, з них: в 13-ти центрах (перша група) дані збиралися по 100 пацієнтам, в решті 10-ти закладах (друга група) – по 30 пацієнтам.

До складу першої групи увійшли заклади, в яких протягом визначеного періоду часу (в 2011 році) як мінімум 100 пацієнтів розпочали прийом АРТ, а саме: Кримський республіканський, Вінницький, Дніпропетровський, Донецький, Запорізький, Луганський, Миколаївський, Одеський, Полтавський, Харківський, Херсонський обласні та Київський і Севастопольській міські центри профілактики та боротьби зі СНІДом.

До другої групи відносились центри СНІДу з кількістю пацієнтів на АРТ не менше 30, а саме: Волинський, Житомирській, Івано-Франківський,

Львівський, Рівненський, Сумський, Хмельницький, Черкаський, Чернівецький, Чернігівській обласні центри СНІДу.

Аналіз отриманих даних показав, що в групі закладів з кількістю пацієнтів на АРТ >100 осіб, майже в половині випадків не досягнуто цільових показників РПІ (табл. 7.7).

В Луганському обласному центрі СНІДу тільки 80% пацієнтів отримували АРВП своєчасно, в Харківському обласному – 84%, в Київському міському – 70%, в Полтавському обласному – взагалі 55% (РПІ 4). Крім того, виявилось, що в Полтавському обласному центрі СНІДу тільки 77% пацієнтів дотримувалися графіків відвідування медичного закладу.

Таблиця 7.7

Результати аналізу даних РПІ, зібраних в закладах із значною кількістю пацієнтів на АРТ (перша група закладів)

Назва індикатору (РПІ)	Кількість закладів, що досягли цільових показників РПІ/кількість закладів, в яких проводився збір РПІ
РПІ 1. Практика призначення АРТ	13/13 (100%)
РПІ 2. Пацієнти, втрачені для спостереження протягом перших 12 місяців АРТ	13/13 (100%)
РПІ 3. Пацієнти, які отримують АРТ першого ряду через 12 місяців після початку лікування	13/13 (100%)
РПІ 4. Своєчасне отримання АРВП	9/13 (69,2%)
РПІ 5. Дотримання графіку відвідувань, пов'язаних з АРТ	12/13 (92,3%)
РПІ 6. Безперервність поставок АРВ-препаратів	11/13 (84,6%)

У Дніпропетровському обласному та Київському міському центрах СНІДу було зафіксовано дефіцит АРВ-препаратів, що свідчило про наявність в цих закладах недоліків у моніторингу поставок АРВ-препаратів. Це, в свою

чергу, не дозволяло забезпечити безперервність лікування на рівні окремих медичних установ.

Серед закладів другої групи цільових показників також досягнуто тільки в половині випадків (табл. 7.8).

З рештою показників ситуація була наступною. У Волинському та Івано-Франківському центрах СНІДу через 12 місяців залишилось менше пацієнтів на АРТ, ніж рекомендовано (63,3% та 60% відповідно) (РПІ 3). В цих же центрах та в Чернігівському обласному не досягнуто цільового показнику також по РПІ 4: у Волинському обласному центрі 63,3% пацієнтів своєчасно отримували АРТ, в Івано-Франківському – всього 46,7%, в Чернігівському – 86,7%. В Чернівецькому обласному центрі СНІДу спостерігався дефіцит АРВ-препаратів (РПІ 6).

Таблиця 7.8

Результати аналізу даних РПІ, зібраних в закладах із кількістю пацієнтів на АРТ >30 (друга група закладів)

Назва індикатору (РПІ)	Кількість закладів, що досягли цільових показників РПІ/кількість закладів, в яких проводився збір РПІ
РПІ 1. Практика призначення АРТ	10/10 (100%)
РПІ 2. Пацієнти, втрачені для спостереження протягом перших 12 місяців АРТ	10/10 (100%)
РПІ 3. Пацієнти, які отримують АРТ першого ряду через 12 місяців після початку лікування	8/10 (80%)
РПІ 4. Своєчасне отримання АРВП	7/10 (70%)
РПІ 5. Дотримання графіку відвідувань, пов'язаних з АРТ	10/10 (100%)
РПІ 6. Безперервність поставок АРВ-препаратів	9/10 (90%)

Наприкінці 2012 року ВООЗ та CDC¹ у співробітництві з мережею HIVResNet оновили Глобальну стратегію по оцінці і профілактиці медикаментозної стійкості ВІЛ, згідно якої основний перелік РПІ змінився.

У новій редакції рекомендацій ВООЗ кількість РПІ зменшилася з восьми до п'яти. Пріоритетними залишилися ті показники, які були найбільш асоційовані з небезпекою появи резистентності ВІЛ та використовувалися для звіту UNGASS²/PEPFAR³. По кожному з індикаторів запропоновано шкалу цільових показників, які виділяються окремим кольором: червоний – поганий результат (нижче бажаного рівня); янтарний – середній результат (який поки що не на бажаному рівні); зелений – відмінний результат (бажаний рівень).

У 2012 році збиралися наступні РПІ (табл.7.9).

Таблиця 7.9

**Перелік рекомендованих ВООЗ індикаторів раннього попередження (РПІ)
у 2012 році**

№	Назва індикатору	Цільовий показник (%)
1	РПІ 1. Своєчасне отримання АРВП (відсоток пацієнтів, які отримували всі призначені їм АРВП своєчасно протягом першого року АРТ).	Червоний: <80; Янтарний: 80-90; Зелений: >90.
2	РПІ 2. Пацієнти, які приймають АРТ через 12 місяців після початку лікування (відсоток пацієнтів, які розпочали АРТ у даному закладі протягом визначеного періоду часу, та продовжують отримувати АРТ через 12 місяців лікування).	Червоний: <75; Янтарний: 75-85; Зелений: >85.
3	РПІ 3. Безперервність забезпечення лікарськими препаратами (відсоток місяців протягом визначеного року, коли не спостерігалось дефіциту АРВП).	Червоний: <100; Зелений: 100.
4	РПІ 4. Практика призначення моно або бітерапії (відсоток пацієнтів, яким призначено АРТ у вигляді одного або двох АРВП).	Червоний: >0; Зелений: 0.
5	РПІ 5. Зниження рівня ВН ВІЛ через 12 місяців після початку АРТ (відсоток пацієнтів з рівнем ВН ВІЛ нижче 1000 РНК-копій/мл через 12 місяців АРТ)*.	Червоний: <70; Янтарний: 70-85; Зелений: >85.

Примітка* - для дітей молодше 2 років цільовими вважаються наступні показники: червоний: <60; янтарний: 60-70; зелений: >70.

¹ CDC - Centers for Disease Control and Prevention

² UNGASS – United Nations General Assembly Special Session on HIV/AIDS

³ PEPFAR – President's Emergency Plan for AIDS Relief

Для кожного РПІ (за винятком РПІ 3 у табл.5) число пацієнтів у знаменнику в ідеалі повинно складати ≥ 100 . Таким чином, необхідно було обирати такий період часу, протягом якого у закладах АРТ отримувало б не менше 100 пацієнтів. Мінімальне число у знаменнику – не менше 30, за винятком закладів, де < 30 пацієнтів отримували АРТ протягом одного року.

В цілому, всі заклади країни повинні були використовувати для знаменника один і той самий проміжок часу. Проте в країнах з великою кількістю маленьких закладів, де проводилося лікування незначного числа пацієнтів і де для отримання потрібної кількості пацієнтів у знаменнику знадобилося більш тривалий відрізок часу, можна було визначити не більше двох періодів часу для збору кожного РПІ, які використовувалися «невеликими» та «великими» закладами відповідно. Критерії для визначення «невеликих» та «великих» закладів кожна країна відпрацьовувала сама під керівництвом національної робочої групи з питань резистентності ВІЛ.

7.3 Ретроспективний аналіз даних РПІ, зібраних в когорті 2014 року

В 2016 році нами проведено поперечний зріз ретроспективно зібраних даних з 22 регіональних центрів СНІДу (21 обласного та Київського міського). Всі заклади надавали послуги з АРТ.

Цільовою групою стали ВІЛ-позитивні пацієнти, які з 01 січня 2014 року розпочали АРТ (когорта 2014 року) та не менше 15 місяців знаходилися на лікуванні. Загалом в 22 ЗОЗ в 2016 році було зібрано та ретроспективно проаналізовано дані 2804 історій хвороб ВІЛ-позитивних дорослих пацієнтів (табл. 7.10).

Планувався збір даних з 23-х регіонів, проте з Донецькою областю виявилися певні складнощі, оскільки основна частина пацієнтів залишилася на непідконтрольній території АТО, а в Маріупольському та Слов'янському міських центрах СНІДу серед пацієнтів, які почали АРТ з 01.01.2014р., не нарахували достатньої кількості пацієнтів для забезпечення необхідної

вибірки. По причині недостатньої вибірки у моніторингу РПІ не брав участь також Тернопільський обласний центр СНІДу.

Таблиця 7.10

Перелік ЗОЗ та розмір вибірки по кожному закладу в 2016 році (когорта 2014 року)

№	Назва ЗОЗ	Розмір вибірки
1.	Вінницький обласний центр СНІДу	138
2.	Волинський обласний центр СНІДу	110
3.	Дніпропетровський обласний центр СНІДу	126
4.	Житомирський обласний центр СНІДу	148
5.	Закарпатський обласний центр СНІДу	54
6.	Запорізький обласний центр СНІДу	124
7.	Івано-Франківський обласний центр СНІДу	130
8.	Київський обласний центр СНІДу	160
9.	Кіровоградський обласний центр СНІДу	129
10.	Львівський обласний центр СНІДу	127
11.	Миколаївський обласний центр СНІДу	166
12.	Одеський обласний центр СНІДу	141
13.	Полтавський обласний центр СНІДу	139
14.	Рівненський обласний центр СНІДу	111
15.	Сумський обласний центр СНІДу	107
16.	Харківський обласний центр СНІДу	135
17.	Херсонський обласний центр СНІДу	152
18.	Хмельницький обласний центр СНІДу	131
19.	Черкаський обласний центр СНІДу	116
20.	Чернівецький обласний центр СНІДу	46
21.	Чернігівський обласний центр СНІДу	153
22.	Київський міський центр СНІДу	161
	Всього	2804

Залучені для збору інформації спеціалізовані ЗОЗ характеризувалися зручним географічним розташуванням, доступністю даних для збору інформації, наявністю підготовлених для збору РПІ фахівців.

Аналіз отриманих результатів показав, що регіональні центри профілактики і боротьби зі СНІДом України не практикують призначення моно- або бітерапії (РПІ 4) і це є значним досягненням з точки зору профілактики ризику формування резистентності ВІЛ («відмінна»

продуктивність в 100% закладів щодо дорослих пацієнтів та у 77,3% закладах у відношенні дітей) (табл. 7.11).

Таблиця 7.11

Результати аналізу РПІ в Україні в когорті 2014 р.

Індикатор раннього попередження (часові рамки)	Цілі РПІ для всіх дільниць	Кількість ЗОЗ, що досягли цільових показників для дорослих пацієнтів (% дільниць, що досягли цілі)
РПІ 1. Своєчасне отримання АРВ-препаратів (з 1 січня 2014)	Зелений: > 90% Бурштиновий: 80% -90% Червоний: <80%	5/22 (22,7%) 7/22 (31,8%) 10/22 (45,5%)
РПІ 2. Утримання пацієнта під наглядом (1 січня - 31 грудня 2014)	Зелений: > 85% Бурштиновий: 75% -85% Червоний: <75%	8/22 (36,4%) 11/22 (50,0%) 3/22 (13,6%)
РПІ 3. Безперервність поставок антиретровірусних препаратів (1 січня - 31 грудня 2015)	Зелений: 100% Червоний: 0%	20/22 (90,9%) 2/22 (9,1%)
РПІ 4. Практика призначення моно- або бітерапії (з 1 січня 2014)	Зелений: 0% Червоний: > 0%	22/22 (100%) 0
РПІ 5. Вірусна супресія (з 1 січня 2014)	Зелений: >85%; Жовтий: 70%-85%; Червоний: <70%	0 1/22 (4,5%) 21/22 (95,5%)

В Київському міському центрі СНІДу протягом 6-ти місяців 2015 року зафіксовано дефіцит кількох АРВ-препаратів (РПІ 3) для лікування ВІЛ-інфікованих дорослих осіб (протягом квітня-травня 2015 року був відсутнім препарат AZT/3ТС; у вересні 2015р. – препарат TDF/FTC; у листопаді 2015р. – RTV; у березні та жовтні 2015р. – ETR), що, на перший погляд, могло свідчити про неякісне планування в цьому закладі закупівель лікарських засобів та неякісне управління поставками АРВ-препаратів. Перевірка даних показала, що в Україні протягом 2015 року в багатьох регіонах спостерігався дефіцит тих чи інших АРВ-препаратів, проте не всі заклади наважилися афішувати

вказані проблеми. Другим регіональним центром, який зафіксував дефіцит АРВ-препаратів, був Запорізький обласний центр СНІДу.

Дещо гірша в когорті 2014 року була ситуація з утриманням пацієнтів під наглядом (РПІ 2), оскільки цільового показника (більше 85% пацієнтів під наглядом через 12 місяців АРТ) досягли тільки 8 закладів з 22-х (36,4%); половина закладів (11 з 22-х) через 12 місяців мали на лікуванні від 75% до 85% пацієнтів, решта ЗОЗ (3 з 22-х) через 12 місяців АРТ взагалі нарахували менше 75% пацієнтів на АРТ. Такий результат не може вважатися прогностично благополучним, оскільки призводить до перерв у лікуванні та зростання небезпеки формування резистентних штамів ВІЛ в країні.

Ще більш неблагополучною виявилася ситуація з РПІ 1 (своєчасне отримання АРВП), оскільки майже в половині закладів (в 10-ти з 22-х – 45,5%) своєчасно отримувало АРВ-препаратів менше 80% дорослих пацієнтів; в третині ЗОЗ (в 7-ми з 22-х - 31,8%) – вчасно приходили за ліками 80%-90% пацієнтів і тільки 5 ЗОЗ з 22-х (22,7%) досягли цільового показника (тобто більше 90% дорослих пацієнтів своєчасно отримували АРВ-препаратів).

Проте найгіршою в когорті 2014 р. виявилася ситуація з досягненням максимальної вірусної супресії (зниженням рівня вірусного навантаження ВІЛ менше 1000 РНК-копій/мл). Цільового показника (наявність вірусної супресії у більш ніж 85% пацієнтів) не досягнуто в жодному ЗОЗ. Слід відзначити, що при аналізі вказаного РПІ враховується не тільки рівень ВН ВІЛ, але й терміни обстеження пацієнтів. В Україні існуюча практика державних закупівель передбачає одноразове постачання в регіони тест-систем, розрахованих на рік роботи. Закупівля, як правило, відбувається в III-IV кварталі, що не дозволяє протягом року здійснити дві поставки тест-систем з обмеженим терміном придатності. Це призводить до неможливості використання всього обсягу закуплених тест-систем в лабораторіях до закінчення терміну придатності (на момент поставки становить 7-8 міс.), а отже – до нераціонального та неефективного використання бюджетних коштів. Так, у 2014 році термін придатності тест-систем для визначення рівня ВН ВІЛ закінчився у червні

місяці. Оскільки наступна закупівля за кошти державного бюджету відбулась лише у грудні 2014 року, а постачання - у березні 2015 року, протягом майже 8 місяців обстеження ВІЛ-інфікованих пацієнтів щодо вірусологічної ефективності АРТ не проводилось. Тому більшість пацієнтів ЗОЗ, по яким збиралися дані для РПІ5, не мали в анамнезі даних щодо рівня ВН ВІЛ через 12-15 місяців лікування та були обстежені значно пізніше.

В 2017 році ВООЗ оновила перелік рекомендованих індикаторів, проте кольорова система показників залишилася без змін: ефективність програми надання АРТ (продуктивність роботи закладів) як і раніше оцінювалася за допомогою системи показників чотирьох кольорів: зеленого («відмінна» продуктивність, досягнення бажаного рівня), бурштинового («помірна» продуктивність, але не на бажаному рівні), червоного («низька» продуктивність, нижче необхідного рівня), сірого (некласифікований). Цільовим показником для кожного РПІ залишився індикатор зеленого кольору.

7.4 Ретроспективний аналіз даних РПІ, зібраних в когорті 2016 року

В 2018 році нами було проведено аналіз ретроспективно зібраних даних з 24 спеціалізованих ЗОЗ, що надавали послуги з АРТ ВІЛ-позитивним пацієнтам. Як і раніше, залучені до досліджень заклади характеризувалися достатньою для вибірки кількістю пацієнтів, зручним географічним розташуванням, доступністю даних для збору інформації. Розмір вибірки для кожного ЗОЗ залежав від кількості пацієнтів на АРТ та був розрахований відповідно до керівних вказівок ВООЗ [441].

Цільовою групою стали ВІЛ-позитивні пацієнти, які з 01 січня 2016 року розпочали АРТ (далі – когорта 2016 року) та не менше 15 місяців знаходилися на лікуванні.

Загалом в 24 ЗОЗ в 2018 році було зібрано та ретроспективно проаналізовано дані 3348 історій хвороб ВІЛ-позитивних дорослих пацієнтів (табл. 7.12).

Планувався збір даних ще з Київського міського центру СНІДу, проте внаслідок процесу реорганізації закладу у лікарні не залишилося фахівців, які пройшли навчання та мали достатній рівень знань зі збору та аналізу РПІ.

Таблиця 7.12

Перелік ЗОЗ та розмір вибірки по кожному закладу в 2018 році (когорта 2016 року)

№	Назва ЗОЗ	Кількість пацієнтів на АРТ в даному ЗОЗ	Розмір вибірки
1	2	3	4
1.	КЗ «Вінницький ОЦПБС»	1920	180
2.	КЗ «Волинський ОЦПБС»	226	110
3.	КЗ Дніпропетровський ОЦС	2823	220
4.	Донецький ОЦПБС	435	88
5.	КУ «Обласний медичний спеціалізований центр» Житомирської обласної ради	200	110
6.	Закарпатський ОЦПБС	98	75
7.	КУ «Запорізький обласний центр СНІДу» ЗОР	352	135
8.	Івано-Франківський ОЦПБС	300	132
9.	КЗ Київської обласної Ради «Київський обласний центр профілактики та боротьби з ВІЛ/ СНІДом»	367	145
10.	КЗ «Кіровоградський ОЦПБС»	286	120
11.	Луганський ОЦПБС	71	70
12.	Львівський обласний центр громадського здоров'я	379	175
13.	Миколаївський обласний центр паліативної допомоги та інтегрованих послуг Миколаївської обласної Ради	1183	235
14.	КНП «Одеський обласний центр соціально значущих хвороб» Одеської обласної Ради	2739	200
15.	Полтавський ОЦПБС	372	135
16.	КЗ «ОЦПБ зі СНІДом» Рівненської обласної Ради	241	175
17.	ОКЗОЗ Сумський ОЦПБС	136	100

Продовження таблиці 7.12

1	2	3	4
18	КУ ТОР «Тернопільський обласний наркодиспансер»	82	82
19	КНП Харківської обласної ради ОЦПБС	382	200
20	Херсонський ОЦПБС	95	95
21	Хмельницький ОЦПБС	199	176
22	КЗ «Черкаський ОЦПБС» Черкаської обласної Ради	191	100
23	ОКУ Чернівецький ОЦПБС	94	90
24	КЗ Чернігівський ОЦПБС	2741	200
	Загалом		3348

Результати порівняльного аналізу РПІ в когортах 2014 р. та 2016 р. свідчать, що в когорті 2016 р. дещо погіршилася ситуація з РПІ 1 (своєчасність отримання пацієнтом) АРВП: «відмінна» продуктивність (коли більше 90% дорослих пацієнтів через 30 днів після старту терапії отримали АРВП) була досягнута лише в 16,7% ЗОЗ (в той час як в когорті 2014р. цей показник був на рівні 22,7%) (табл. 7.13).

Таблиця 7.13

Порівняння результатів аналізу РПІ в 2017 та 2018 роках в Україні

Індикатор раннього попередження (РПІ)	Значення кольорових показників	Кількість ЗОЗ, продуктивність роботи яких відповідала вказаному кольоровому показнику / загальна кількість ЗОЗ у дослідженні(%)	
		2016 р. (когорта 2014р.), (22 ЗОЗ)	2018 р. (когорта 2016р.); (24 ЗОЗ)
1	2	3	4
РПІ 1. Своєчасність отримання АРВ-препаратів	Зелений: >90% Жовтий: 80% - 90% Червоний: <80%	5/22 (22,7%) 7/22 (31,8%) 10/22 (45,5%)	4/24 (16,7%) 13/24 (54,2%) 7/24 (29,2%)
РПІ 2. Утримання пацієнта під наглядом після 12 місяців АРТ	Зелений: >85% Жовтий: 75% - 85% Червоний: <75%	8/22 (36,4%) 11/22 (50,0%) 3/22 (13,6%)	14/24 (58,3%) 6/24 (25%) 4/24 (16,7%)
РПІ 3. Безперервність постачання АРВ-препаратів	Зелений: 0% Червоний: >0%	20/22 (90,9%) 2/22 (9,1%)	18/24 (75%) 6/24 (25%)

Продовження таблиці 7.13

1	2	3	4
РПІ 4. Вірусна супресія – пригнічення вірусного навантаження через 12 місяців АРТ	Зелений: >90% Жовтий: 80% - 90% Червоний: <80% Сірий* (некласифікований)	0 (0,0) 1/22 (4,5%) 21/22 (95,5%)	6/24 (25%) 6/24 (25%) 10/24 (41,7%) 2/24 (8,3%)
РПІ 5. Обстеження пацієнтів на рівень ВІЛ	Зелений: ≥ 70% Червоний: <70% Сірий* (некласифікований)	не аналізувався	18/24 (75%) 4/24 (16,7%) 2/24 (8,3%)
РПІ 6. Своєчасне переключення пацієнтів на схеми АРТ другого ряду	Зелений: 100% Червоний: <100% Не було випадків вірусологічної неефективності лікування та потреби у переключенні пацієнтів на АРТ другого ряду	не аналізувався	0/24 (0%) 23/24 (95,8%) 1/24 (4,2%)
РПІ 7. Випадіння пацієнтів з-під нагляду	Зелений: <15% Жовтий: 15% - 25% Червоний: >25%	не аналізувався	7/24 (29,2%) 10/24 (41,7%) 7/24 (29,2%)

Дещо покращився у порівнянні з когортою 2014 р. показник РПІ 2 (утримання пацієнтів під наглядом). Так, в когорті 2016 р. більше половини (58,3%) всіх ЗОЗ досягли результату «відмінної» продуктивності, з кількістю пацієнтів під наглядом понад 85% через 12 місяців після початку АРТ. Четверта частина ЗОЗ (25%) мали «помірну» продуктивність (під наглядом через 12 місяців залишилося від 75% до 85% пацієнтів); «погану» продуктивність (менше 75% пацієнтів) було зафіксовано в 16,7% ЗОЗ.

Привернув увагу показник РПІ 3 (безперервність постачання АРВП). В 2015 році перерви у постачанні АРВП було зафіксовано в 2 (9,1%) ЗОЗ, в той час, як в 2017 р. вже 25% закладів мали дефіцит ліків. Так, з січня по вересень 2017 року Донецький ОЦПБС не мав препарату Долутегравір (DTG); Закарпатський ОЦПБС - Тенофовір (TDF) (з червня по липень 2017р.); Запорізький ОЦС окрім TDF (у липні 2017р.), мав ще дефіцит RTV (у квітні 2017р.), ABC fl (у червні 2017р.), DRV 600 (у квітні 2017р.), AZT fl (у травні

2017р.). Миколаївський центр паліативної допомоги та інтегрованих послуг протягом всього 2017 року не отримував препаратів AZT 100, AZT 300 та TDF/3ТС/EFV. Сумський ОЦПБС у квітні та листопаді 2017 року не мав ETR; в Харківському ОЦПБС зафіксовано дефіцит AZT/3ТС (у листопаді 2017р.), EFV200 (у вересні 2017р.), TDF/FTC (у жовтні 2017р.). Як вже вказувалося, дефіцит антиретровірусних препаратів може бути наслідком як неякісного планування закупівель АРВП у конкретному закладі, так і недосконалої практики державних закупівель лікарських засобів у цілому по Україні.

Дещо покращилася продуктивність закладів по індикатору РПІ 4 («вірусна супресія»). Якщо в когорті 2014 р. жодний ЗОЗ не досяг цільового показника (наявність вірусної супресії у більш ніж 90% пацієнтів), то в когорті 2016 р. знизити рівень ВН ВІЛ менше 1000 РНК-копій/мл більш ніж у 90% пацієнтів вдалося 6 (25%) закладам.

Що стосується РПІ 5, РПІ 6 – ці показники «нові», не збиралися в 2014-2015 роках, проте дають змогу всебічно оцінити якість надання послуг з АРТ у спеціалізованих ЗОЗ. Так, РПІ 5 показує, який відсоток пацієнтів було обстежено на рівень ВН ВІЛ у даному закладі через 12 місяців АРТ (повинно бути не менше 70%). РПІ 6 передбачає необхідність заміни схеми лікування у 100% пацієнтів, в яких виявлено вірусологічну неефективність АРТ (рівень ВН ВІЛ більше 1000 РНК-копій/мл через 12 місяців лікування). Проведений нами аналіз показав, що в когорті 2016 р. 81% ЗОЗ вчасно обстежили пацієнтів на рівень ВН ВІЛ, проте майже жодний ЗОЗ не зміг своєчасно замінити схему АРТ пацієнтам з вірусологічною неефективністю терапії (табл. 7.14).

Найчастіше затримку у переведенні на схеми 2-го ряду або відмову від заміни схем АРТ фахівці пояснювали тим, що немає сенсу призначати нову схему АРТ пацієнту, який має низьку прихильність до АРТ та не приймає препарати поточної схеми терапії.

Таблиця 7.14

Дані щодо РПІ в розрізі ЗОЗ (когорта 2016р.)

№	Назва ЗОЗ	Обов'язкові РПІ						Факультативний РПІ
		Вчасність отримання АРВП (цільовий показник >90%)	Утримання під наглядом (цільовий показник >85%)	Дефіцит АРВП (цільовий показник 0%)	Вірусна супресія (цільовий показник >90%)	Обстеження на ВІ (цільовий показник ≥70%)	Переключення на 2 ряд (цільовий показник 100%)	Випадіння з-під нагляду (цільовий показник <15%)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	КЗ «Вінницький ОЦПБС»	88%	89%	0%	70%	94%	<100%	16%
2	КЗ «Волинський ОЦПБС»	81%	70%	0%	89%	69%	<100%	36%
3	КЗ Дніпропетровський ОЦС	85%	75%	0%	65%	40%	<100%	29%
4	Донецький ОЦПБС	81%	90%	>0%	81%	82%	<100%	21%
5	КУ «Обл. медичний спец. центр» Житомирської ОР	77%	97%	0%	100%	98%	н	1%
6	Закарпатський ОЦПБС	74%	70%	>0%	81%	48%	<100%	29%
7	КУ «Запорізький ОЦПБС» ЗОР	91%	92%	>0%	93%	80%	<100%	12%
8	Івано-Франківський ОЦПБС	74%	87%	0%	84%	66%	<100%	17%
9	КЗ КОР «Київський ОЦПБС»	81%	84%	0%	89%	97%	<100%	20%
10	КЗ «Кіровоградський ОЦПБС»	81%	98%	0%	41%	100%	<100%	8%
11	Луганський ОЦПБС	61%	96%	0%	62%	96%	<100%	16%
12	Львівський обласний ЦГЗ	100%	78%	0%	95%	74%	<100%	27%
13	Миколаївський обл. центр паліативної допомоги та інтегрованих послуг МОР	75%	85%	>0%	67%	100%	<100%	28%

Продовження таблиці 7.14

1	2	3	4	5	6	7	8	9
14	КНП «Одеський обласний центр соціально значущих хвороб» ООР	88%	90%	0%	60%	83%	<100%	20%
15	Полтавський ОЦПБС	85%	27%	0%	45%	93%	<100%	80%
16	КЗ «ОЦПБ зі СНІДом» Рівненської ОР	83%	94%	0%	63%	95%	<100%	4%
17	ОКЗОЗ Сумський ОЦПБС	85%	83%	>0%	84%	85%	<100%	18%
18	КУ ТОР «Тернопільський обл. наркодиспансер»	60%	75%	0%	60%	71%	<100%	23%
19	КНП Харківської ОР ОЦПБС	77%	86%	>0%	76%	85%	<100%	16%
20	Херсонський ОЦПБС	80%	94%	0%	81%	98%	<100%	10%
21	Хмельницький ОЦПБС	98%	86%	0%	79%	43%	<100%	14%
22	КЗ «Черкаський ОЦПБС» ЧОР	97%	87%	0%	91%	82%	<100%	15%
23	ОКУ Чернівецький ОЦПБС	89%	73%	0%	91%	64%	<100%	37%
24	КЗ Чернігівський ОЦПБС	81%	98%	0%	93%	98%	<100%	7%
	Середнє значення	82%	84%	>0%	77%	81%	<100%	21%

По двом закладам (Закарпатський та Хмельницький ОЦПБС) рівні показників РПІ 4 (супресія вірусного навантаження) та РПІ 5 (обстеження пацієнтів на рівень ВН ВІЛ) було неможливо визначити (зафарбовано сірим кольором) через відсутність даних більш ніж по 50% пацієнтів. З'ясувалося, що в 2016-2017 роках у цих двох закладах обстежено менше половини пацієнтів. Закарпатський центр СНІДу повідомив, що не мав можливості забезпечити своєчасне обстеження пацієнтів на рівень ВН ВІЛ, оскільки більшість пацієнтів значний період часу знаходиться на заробітках за межами України. Фахівці Хмельницького центру СНІДу зазначили, що обмежений

доступ до визначення рівня ВН ВІЛ пов'язаний з тим, що в лабораторії Вінницького ОЦПБС, до якої вони прикріплені згідно Наказу МОЗ України від 16.09.2009 №673, до останнього часу існували певні проблеми з пропускною спроможністю обладнання та кількістю кадрових ресурсів.

При аналізі РПІ 6 привернув увагу той факт, що майже всі ЗОЗ (23 з 24-х) не змогли вчасно замінити схему лікування пацієнтам з вірусологічною неефективністю терапії. Лише один (4,2%) заклад (КУ «Обласний медичний спеціалізований центр» Житомирської обласної ради) протягом 2016-2017 років не мав жодного випадку вірусологічної неефективності АРТ, тому пацієнти цього закладу не потребували переводу на схеми терапії 2-го ряду. Відсутність випадків вірусологічної неефективності АРТ – це важливий крок у напрямку реалізації стратегії 90-90-90 [442]. Водночас така відсутність може свідчити як про високу якість роботи закладу, так й про низьку якість заповнення електронного інструменту з РПІ. Якщо заклад обстежив достатню кількість пацієнтів на рівень ВН ВІЛ та серед обстежених 100% пацієнтів мали рівень ВН ВІЛ менше 1000 РНК-копій/мл, в цьому випадку мова може йти про високу якість послуг з лабораторного супроводу пацієнтів й буде доказом досягнення однієї з цілей 90-90-90. Якщо ж відсоток пацієнтів з вірусною супресією не досягає 100% (тобто є хоча б один пацієнт з вірусологічною неефективністю лікування), при цьому заклад звітує, що випадків вірусологічної неефективності АРТ немає – це вже неякісне заповнення електронного інструменту з РПІ. В Житомирському ОЦПБС всі 100% пацієнтів досягли вірусологічної ефективності лікування, що підтверджує якість послуг з лабораторного супроводу пацієнтів на АРТ. Разом з тим, індикатор, який характеризує вчасність отримання пацієнтами АРВП (РПІ 1) в цьому закладі, знаходиться на неприпустимо низькому рівні (77% - червоний колір), що не дає можливості зробити висновок, що загалом в Житомирському ОЦПБС якість надання послуг з АРТ є високою та не сприяє ризику формування резистентності ВІЛ.

РПІ 7 є необов'язковим для збору (факультативним) індикатором, проте він висвітлює проблему втрати пацієнтів з-під нагляду (згідно цільового показнику втрачених протягом 12 місяців АРТ пацієнтів може бути не більше 15%). Отримані результати показали, що в західних областях України (Волинська, Закарпатська, Львівська, Чернівецька) випало з-під нагляду від 27% до 37% пацієнтів. В більшості випадків це зумовлено міграцією громадян. Привернув увагу Полтавський ОЦПБС, в якому протягом 12 місяців після старту АРТ з-під нагляду випало 80% пацієнтів.

Загалом можна відзначити, що в когорті 2016 р. в більшості ЗОЗ найкращою виявилася ситуація зі своєчасним обстеженням пацієнтів на рівень ВН ВІЛ (РПІ 5, отриманий середній показник досяг 81%, зелений колір). Разом з тим, в окремих ЗОЗ з РПІ 5 існували певні проблеми: в Волинському ОЦПБС на рівень ВН ВІЛ обстежено 69% пацієнтів, Івано-Франківському - 66%, Хмельницькому - 43%, Чернівецькому - 64%. І якщо західні регіони пов'язують проблеми з обстеженням пацієнтів з активною міграцією населення, то в Дніпропетровському ОЦС протягом 2016-2017 році внаслідок децентралізації АРТ значна частина пацієнтів була переведена до інших закладів, частина пацієнтів померла, решту втрачено з-під нагляду. В даному ЗОЗ протягом 12 місяців з початку АРТ на обліку залишилося близько 40% пацієнтів, майже всі вони обстежені на рівень ВН ВІЛ (РПІ 5 в цьому закладі склав 40%).

Менш благополучною виявилася ситуація з утриманням пацієнтів під наглядом (РПІ 2, середній показник по ЗОЗ - 84%, бурштиновий колір). «Помірної» продуктивності (не на бажаному рівні) досягли Дніпропетровський ОЦС (75%), Київський ОЦПБС (84%), Львівський обласний ЦГЗ (78%), Миколаївський обласний центр паліативної допомоги та інтегрованих послуг (85%), Сумський ОЦПБС (83%), Тернопільський обласний наркодиспансер (75%). «Низьку» продуктивність (нижче бажаного рівня, червоний колір) зафіксовано в Волинському (70%), Закарпатському (70%), Чернівецькому (73%), Полтавському (27%) ОЦПБС. Аналіз даних РПІ2

Полтавського ОЦПБС показав, що більшість пацієнтів когорти 2016 року невчасно приходили на прийом до лікаря, проте комплексний аналіз всіх індикаторів цього ЗОЗ дозволив зробити висновок, що такий низький рівень утримання пацієнтів на АРТ пов'язано з неправильним внесенням даних в електронний інструмент і що фахівці Полтавського ОЦПБС потребують додаткового навчання.

Більшість ЗОЗ (13 з 24-х) показали «помірну» продуктивність роботи з забезпечення вчасного отримання пацієнтами АРВП (РПІ 1, середній показник по ЗОЗ – 82%, бурштиновий колір), в 7 ЗОЗ відповідний показник мав червоний колір («низька» продуктивність). В переліку останніх були Житомирський обласний медичний спеціалізований центр (77%), Закарпатський ОЦПБС (74%), Луганський ОЦПБС (61%), Миколаївський обласний центр паліативної допомоги та інтегрованих послуг (75%), Тернопільський обласний наркодиспансер (60%), Харківський ОЦПБС (77%). Проте були й заклади, в яких майже всі пацієнти через 30 днів після старту терапії вчасно отримали АРВП (відмінна продуктивність, на бажаному рівні). Це Запорізький (91%), Хмельницький (98%), Черкаський (97%) ОЦПБС та Львівський обласний ЦГЗ (100%).

Неблагополучною з точки зору якості надання АРТ та ризику формування резистентності ВІЛ в більшості спеціалізованих закладів, виявилася ситуація з РПІ 4 (вірусна супресія). Середній рівень по закладам – 77% (червоний колір, «низька» продуктивність). Проблеми з вірусологічною ефективністю лікування виявлено в Вінницькому ОЦПБС (лише 70% пацієнтів мали рівень ВІЛ менше 1000 РНК-копій/мл), Дніпропетровському (65%) ОЦС, Кіровоградському (41%) та Луганському (62%) ОЦПБС, Миколаївському обласному центрі паліативної допомоги та інтегрованих послуг (67%), Одеському обласному центрі соціально значущих хвороб (60%), Полтавському (45%), Рівненському (63%), Харківському (76%) ОЦПБС, Тернопільському обласному наркодиспансері (60%). Як вже вказувалося, в Закарпатському та Хмельницькому центрі були проблеми з обстеженням

пацієнтів на рівень ВН ВІЛ, проте навіть серед обстежених кожний п'ятий пацієнт не мав вірусологічної ефективності терапії. Проте були заклади, в яких проблем з вірусологічною ефективністю АРТ не виявлено. Це Житомирський обласний медичний спеціалізований центр (100% пацієнтів мали рівень ВН менше 1000 РНК-копій/мл), Запорізький ОЦПБС (93%), Львівський обласний ЦГЗ (95%), Черкаський (91%), Чернівецький (91%), Чернігівський(93%) ОЦПБС.

Низька продуктивність ЗОЗ щодо будь-якого з РПІ може свідчити про ризик зростання частоти формування стійкості ВІЛ до АРВП в Україні.

Отримані результати щодо когорти 2016 р. дозволили зробити висновки, що система надання медичної допомоги ВІЛ-інфікованим пацієнтам в Україні потребує удосконалення, оскільки за більшістю показників не було досягнуто рекомендованого рівня. Зокрема, було встановлено, що вагомим недоліком більшості закладів була неспроможність утримати ВІЛ-інфікованих пацієнтів на АРТ та забезпечити своєчасність їх візитів за АРВП. Крім того, потребувала покращення система закупівлі лікарських засобів та реагентів для визначення рівня ВН ВІЛ.

7.5 Ретроспективний аналіз даних РПІ, зібраних в когорті 2017 року

В 2019 році кольорова система показників залишилася без змін: ефективність програми надання АРТ (продуктивність роботи закладів) як і раніше оцінюється за допомогою чотирьох кольорів: зеленого («відмінна» продуктивність, досягнення бажаного рівня), бурштинового («помірна» продуктивність, але не на бажаному рівні), червоного («низька» продуктивність, нижче необхідного рівня), сірого (некласифікований) [441]. Цільовим показником для кожного РПІ залишився індикатор зеленого кольору. Проблеми з досягненням рівня цільового показника по РПІ можуть означати, що закладам необхідна більш широка підтримка у вигляді додаткових ресурсів, навчання персоналу, збільшення кількості фахівців тощо.

Проведено аналіз ретроспективно зібраних в 2019 році даних з 25 спеціалізованих ЗОЗ, що надавали послуги з АРТ ВІЛ-позитивним пацієнтам. Розмір вибірки для кожного ЗОЗ залежав від кількості пацієнтів взятих на АРТ в 2017 році та був розрахований відповідно до керівних вказівок ВООЗ [441].

Цільовою групою стали дорослі ВІЛ-позитивні пацієнти, які з 01 січня 2017 року розпочали АРТ (далі – когорта 2017 р.) та не менше 15 місяців знаходилися на лікуванні.

Дані вносилися в електронний інструмент, поки кожним ЗОЗ не накопичувалася кількість, необхідна для вибірки. У якості джерел інформації використовувалися: медична карта амбулаторного хворого (форма № 025/0); контрольна карта диспансерного хворого (форма № 030-5/0); журнал обліку лікарських засобів, молочних сумішей у відділеннях і кабінетах лікувально-профілактичних закладів, що надають медичну допомогу ВІЛ-позитивним (форма № 510-1/0), електронна система МІС ВІЛ.

Загалом в 25 ЗОЗ в 2019 році було ретроспективно зібрано та проаналізовано дані 2804 історій хвороб ВІЛ-позитивних дорослих пацієнтів (табл. 7.15).

Таблиця 7.15

Перелік ЗОЗ та розмір вибірки по кожному закладу в 2019 році (когорта 2017 року)

№	Назва ЗОЗ	Кількість пацієнтів, взятих на АРТ в 2017 році	Розмір вибірки
1	2	3	4
1.	КНП "Вінницький ОКЦПБС ВОР"	350	130
2.	КП "Волинський ОЦПБ-СНІД"	195	100
3.	КП "Дніпропетровський обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом" ДОР	400	135
4.	Донецький обласний центр СНІДу	110	75
5.	КУ "Обласний медичний центр з надання спеціалізованої допомоги хворим на залежності, ВІЛ/СНІД- інфекції та шкірно-венерологічні захворювання" Житомирської обласної ради	329	130
6.	Закарпатський ОЦПБС	106	75

Продовження таблиці 7.15

1	2	3	4
7.	КУ "Запорізький обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом" ЗОР	249	110
8.	Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня, обласний центр СНІДу	127	100
9.	КЗ КОР "Київський обласний центр СНІДу"	463	145
10.	КНП " Кіровоградський ОЦПБС" КОР	530	145
11.	Луганський ОЦПБС	96	75
12.	КНП Львівської обласної ради "Львівський обласний центр громадського здоров'я"	234	110
13.	Миколаївський обласний центр паліативної допомоги та інтегрованих послуг	446	140
14.	Одеський ОЦСЗХ	250	110
15.	Полтавський ОЦПБС	255	120
16.	КП "Рівненський ОЦГЗ"	155	100
17.	ОКЗОЗ Сумський ОЦПБС	135	100
18.	Комунальне некомерційне підприємство «Тернопільський обласний медичний центр соціально-небезпечних захворювань» Тернопільської обласної ради (КНП"ТОМЦСНЗ"ТОР)	64	64
19.	КНП Харківської обласної ради "Обласний клінічний центр профілактики і боротьби зі СНІДом"	389	135
20.	Херсонський ОЦПБС	240	110
21.	Хмельницький обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом	300	130
22.	КЗ"ЧОЦПБС" Черкаської обласної ради	108	75
23.	ОКУ Чернівецький ОЦПБС	100	75
24.	"КНП ""Чернігівський обласний медичний центр соціально значущих та небезпечних хвороб""	411	140
25.	Київський міський центр ВІЛ/СНІД	1439	175
	Загалом	7481	2804

Для аналізу РПІ 1, РПІ 2, РПІ 4, РПІ 5, РПІ 6, РПІ 7 збиралися дані 2017–2018 років, для РПІ 3 - 2018 року. Якщо АРВП був відсутній в ЗОЗ в будь-який місяць протягом 2018 року, то даний заклад був визнаний таким, що має дефіцит запасів АРВП.

Отримані результати свідчать, що в когорті 2017 року ситуація з РПІ 1 (своєчасність отримання АРВП) ще погіршилася у порівнянні з попередніми когортами (табл. 7.16).

Таблиця 7.16

Результати аналізу РПІ в когорті 2017 року (25 ЗОЗ) в Україні

Індикатор раннього попередження (РПІ)	Значення кольорових показників	Кількість продуктивність яких вказаному показнику кількість дослідженні(%)	ЗОЗ, роботи відповідала кольоровому загальна ЗОЗ у
РПІ 1. Своєчасність отримання АРВП	Зелений: >90% Жовтий: 80% - 90% Червоний: <80%	3/25 (12,0%) 16/25 (64%) 6/25 (24%)	
РПІ 2. Утримання пацієнта під наглядом після 12 місяців АРТ	Зелений: >85% Жовтий: 75% - 85% Червоний: <75%	16/25 (64%) 6/25 (24%) 3/25 (12%)	
РПІ 3. Безперервність постачання АРВП	Зелений: 0% Червоний: >0%	21/25 (84%) 4/25 (16%)	
РПІ 4. Вірусна супресія – пригнічення вірусного навантаження через 12 місяців АРТ	Зелений: >90% Жовтий: 80% - 90% Червоний: <80% Сірий* (некласифікований)	3/25 (12%) 8/25 (32%) 13/25 (52%) 1/25 (4%)*	
РПІ 5. Обстеження пацієнтів на рівень ВІЛ	Зелений: ≥ 70% Червоний: <70% Сірий* (некласифікований)	22/25 (88%) 2/25 (8%) 1/25 (4%)*	
РПІ 6. Своєчасне переключення пацієнтів на схеми АРТ другого ряду	Зелений: 100% Червоний: <100% Не було випадків вірусологічної неефективності лікування та потреби у переключенні пацієнтів на АРТ другого ряду	8/25 (32%) 8/25 (32%) 9/25 (36%)	
РПІ 7. Випадіння пацієнтів з- під нагляду	Зелений: <15% Жовтий: 15% - 25% Червоний: >25% Сірий* (некласифікований)	13/25 (52%) 6/25 (24%) 5/25 (20%) 1/25 (4%)*	

«Відмінна» продуктивність (коли більше 90% дорослих пацієнтів через 30 днів після старту терапії отримали АРВП) була досягнута лише в 12% ЗОЗ (в той час як в когорті 2016р. цей показник був на рівні 16,7%, а в когорті 2014 р. - складав 22,7%) (рис. 7.3).

Проте дещо зменшилася й кількість ЗОЗ з «поганою» продуктивністю у порівнянні з попередніми роками: в когорті 2017 р. в 24% закладів менше 80%

пацієнтів своєчасно отримували АРВП, в той час як в когорті 2016р. цей показник був на рівні 29,2%, а в когорті 2014р. взагалі майже в кожному другому ЗОЗ (45,5%) більшість пацієнтів несвоєчасно отримували лікувальні препарати.

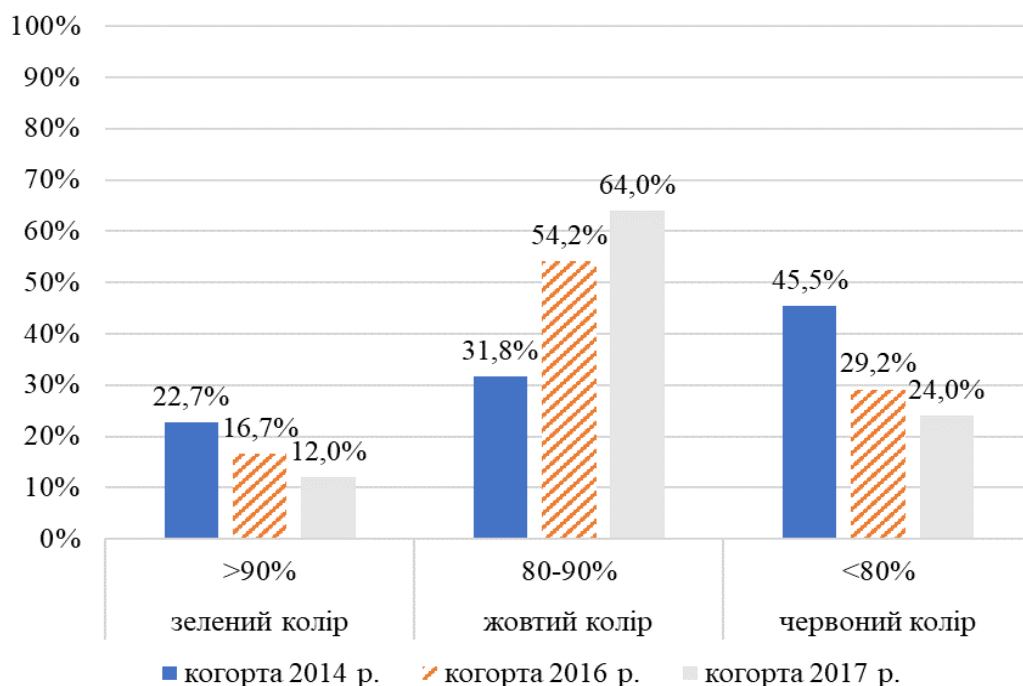


Рис. 7.3 Своєчасність отримання АРВП (РПІ 1)

Показник РПІ 2 (утримання пацієнтів під наглядом) дещо покращився у порівнянні з попередніми роками (рис. 7.4).

Так, в когорті 2017 року 64% ЗОЗ досягли результату «відмінної» продуктивності, під наглядом в них знаходилося понад 85% пацієнтів через 12 місяців після початку АРТ, в той час, як в когорті 2016 року він склав 58,3%, в когорті 2014 року – 36,4%. «Погану» продуктивність (менше 75% пацієнтів під наглядом) в когорті 2017 року було зафіксовано в 12% ЗОЗ.

Тобто спостерігається тенденція підвищення рівня утримання пацієнтів на лікуванні. Проте в західних регіонах країни відсоток утриманих на лікуванні пацієнтів залишається низьким. Так, в Тернопільській області утримано на лікуванні всього 47% пацієнтів, в Чернівецькій області – 58%. Як вже вказувалося, цей факт може бути пов'язаний з підвищеною міграційною

активністю населення західного регіону (більшість його мешканців працює за кордоном).

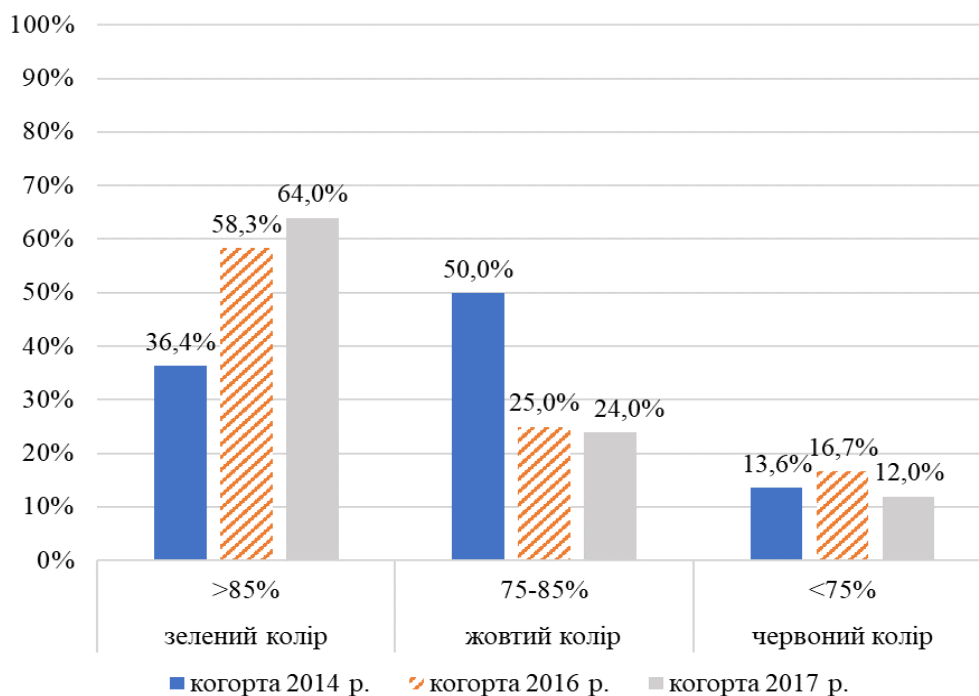


Рис. 7.4 Утримання пацієнтів під наглядом через 12 місяців АРТ (РПІ 2)

Як і в минулі роки, привернув увагу показник РПІ 3 (безперервність постачання АРВП). Встановлено, що протягом 2018 року (когорта 2017р.) в 4-х ЗОЗ (16%) на складах було виявлено дефіцит препаратів (рис. 7.5).

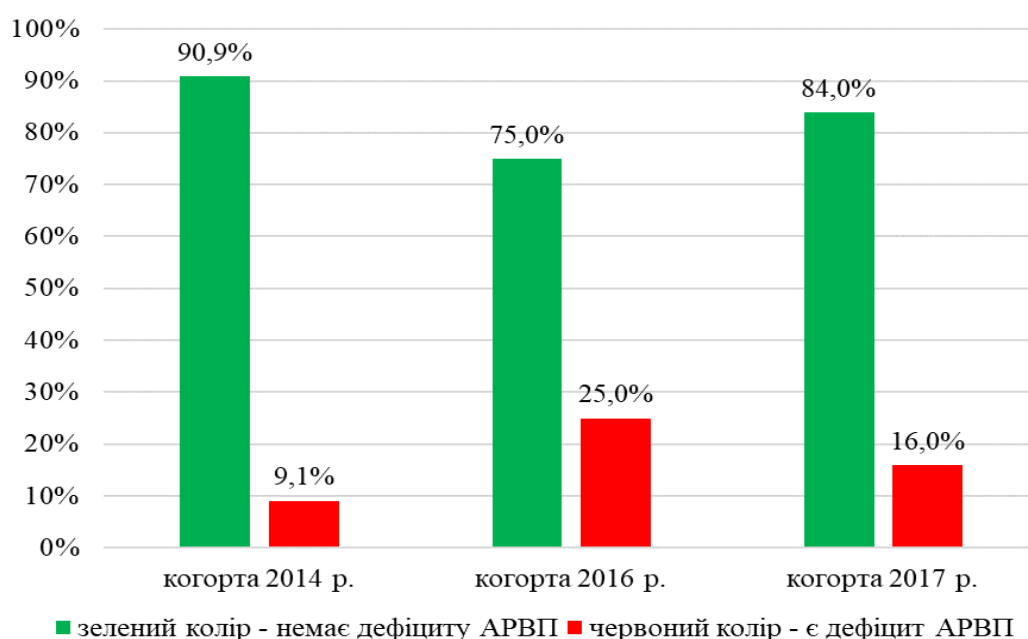


Рис. 7.5 Безперервність постачання АРВП (РПІ 3)

Так, в лютому-березні 2018 року Закарпатський обласний центр СНІДу не мав препарат TDF/FTC, в серпні 2018р. – NVP, з квітня по грудень 2018р. – RAL, в березні 2018р. – AZT/ЗТС.

В Запорізькому обласному центрі СНІДу в 2018 році був відсутнім цілий перелік ліків: в червні – ABC; в серпні, листопаді та грудні – TDF; в лютому та вересні – ЗТС; в травні-червні – AZT/ЗТС; липні-грудні – DRV 600; червні-листопаді – RTV; січні-травні та серпні-жовтні – RAL, в березні та з жовтня по грудень - DRV 400, в квітні-травні та вересні-грудні – ETR, в листопаді – ABC/ЗТС, з січня по травень та з жовтня по грудень – TDF/ЗТС/EFV.

В Сумському клінічному медичному центрі соціально небезпечних захворювань в квітні-травні 2018 року був відсутній ETR.

Харківський обласний центр СНІДу в травні 2018 року не мав DTG, DTG/FTC, ABC, EFV 600; в червні – DTG та DTG/FTC; в серпні – ABC; в листопаді – DTG, ABC, TDF/FTC/EFV, LPV/rtv 100/25, ЗТС f, AZT 240.

Слід зазначити, що в Закарпатському, Запорізькому та Сумському обласних центрах СНІДу stock-out препаратів було зафіксовано у 2017 році також.

Дефіцит ліків на складах не завжди означає, що пацієнтам не було чим лікуватися, адже вони під час візиту до лікувального закладу отримують кількість препаратів, розраховану на кілька тижнів лікування, проте відсутність АРВ-препаратів може все ж таки призводити до перерв у лікуванні та підвищувати ризик формування резистентності ВІЛ.

В когорті 2017 року у порівнянні з когортою 2016 року значно погіршився показник продуктивність закладів по індикатору РПІ 4 («вірусна супресія»). Рівень ВН ВІЛ менше ніж 1000 РНК-копій/мл у пацієнтів через 12 місяців терапії зафіксовано лише в 12% ЗОЗ (в когорті 2016 року цей показник складав 25%) (рис. 7.6).

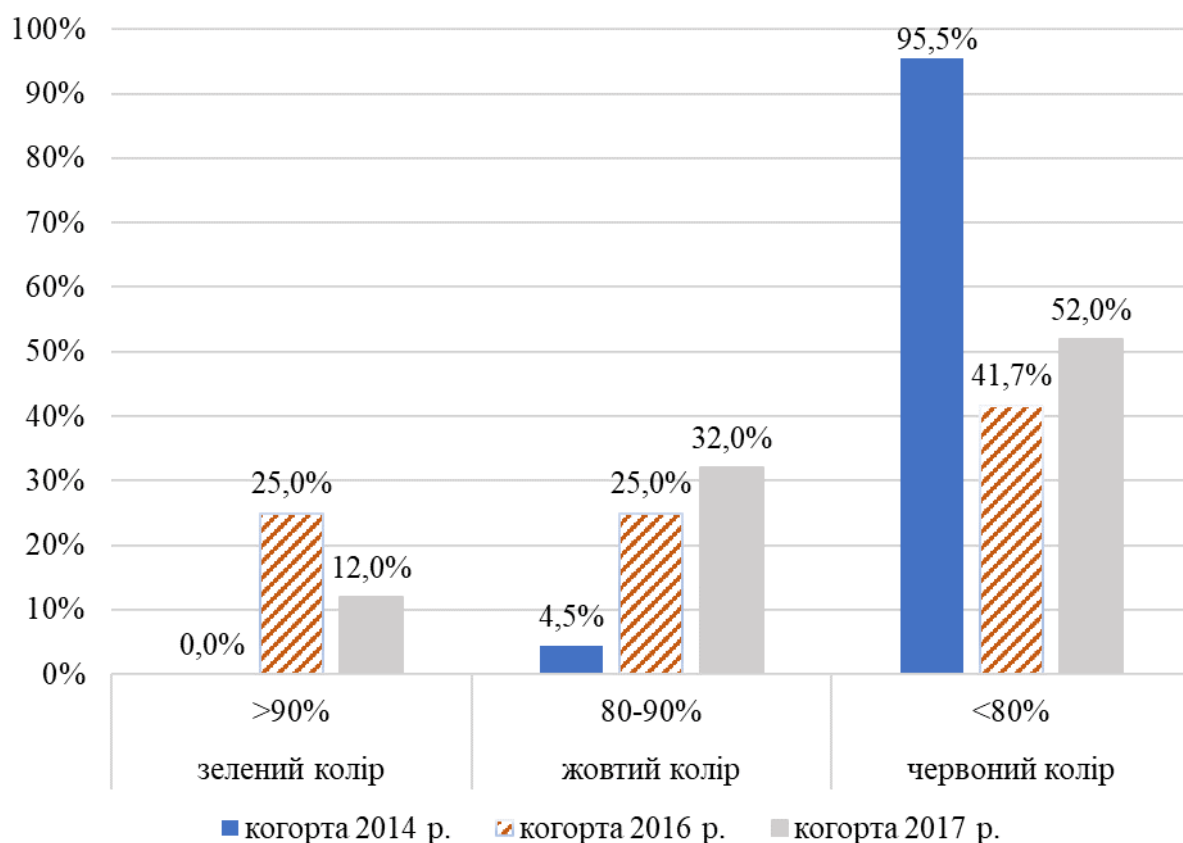


Рис. 7.6 Вірусна супресія через 12 місяців АРТ (РПІ 4)

В Тернопільському обласному центрі СНІДу зазначений показник не вдалось оцінити, оскільки інформація була наявною лише по 62% пацієнтів. ЗОЗ не мав повної інформації щодо пацієнтів, яким призначено лікування.

Збір даних щодо РПІ 5 (відсоток пацієнтів, яких було обстежено на рівень ВН ВІЛ у даному закладі через 12 місяців АРТ) розпочато з 2017 року (згідно рекомендацій ВОЗ 2017 року), тому в когорті 2014 року такі дані не збиралися (в поточному аналізі порівнювалися між собою когорти 2016р. та 2017р.) (рис. 7.7).

Проведений аналіз показав, що ситуація з обстеженням пацієнтів на рівень ВН ВІЛ значно покращилася, оскільки в когорті 2017 року зеленого кольору досягнуто у 88% ЗОЗ, тоді як в когорті 2016 року цього показника досягли лише 33,3% ЗОЗ.

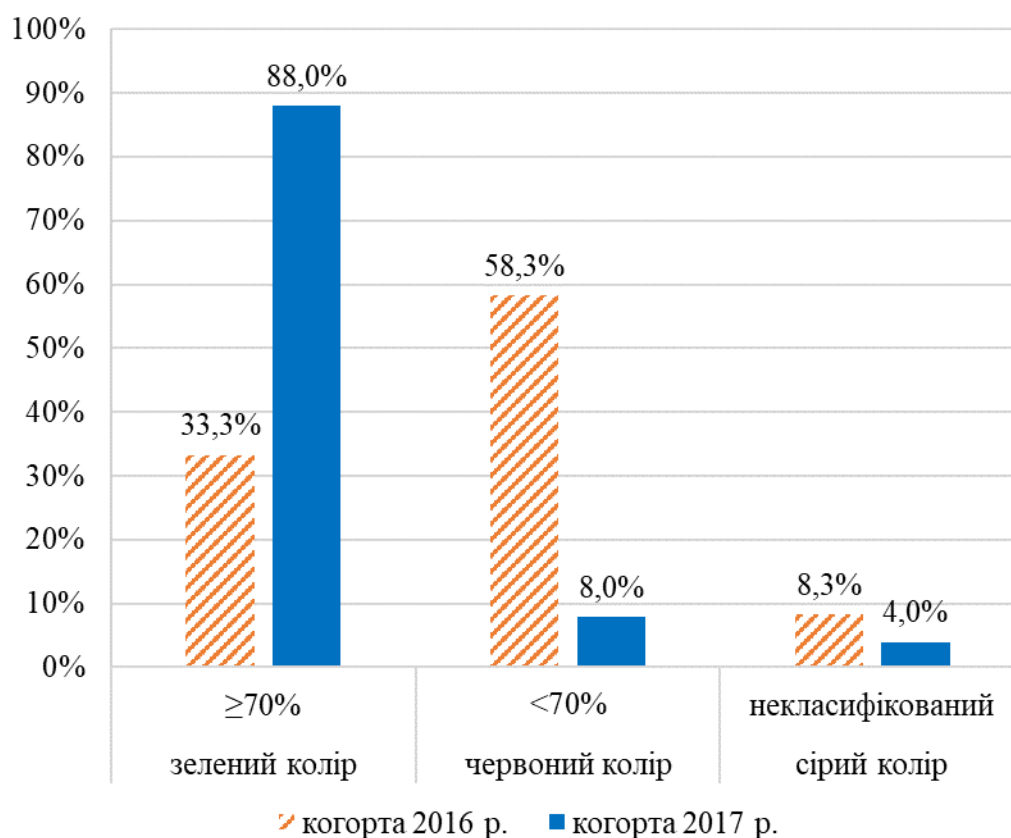


Рис. 7.7 Обстеження пацієнтів на рівень ВН ВІЛ (РПІ 5)

РПІ 6 передбачає необхідність своєчасної заміни схеми лікування пацієнтам, в яких виявлено вірусологічну неефективність АРТ (рівень ВН ВІЛ більше 1000 РНК-копій/мл через 6 ті більше місяців лікування). Проведений нами аналіз показав, що в когорті 2017 року зазначений показник дещо покращився в порівнянні з попереднім роком: 32% ЗОЗ пацієнтам своєчасно була замінена схема лікування, у порівнянні з 25% у когорті 2016 року. Проте в обох когортах зафіксовано значний відсоток ЗОЗ (41,7% в когорті 2016р. та 32% в когорті 2017 року), які не змогли своєчасно перевести пацієнтів з вірусологічною неефективністю терапії на схему АРТ другого ряду (рис. 7.8).

Найчастіше затримку у переведенні на схеми 2-го ряду, або відмову від заміни схем АРТ фахівці ЗОЗ, як і раніше, пояснювали тим, що немає сенсу призначати нову схему АРТ пацієнту, який має низьку прихильність до лікування та не приймає своєчасно препарати поточної схеми терапії.

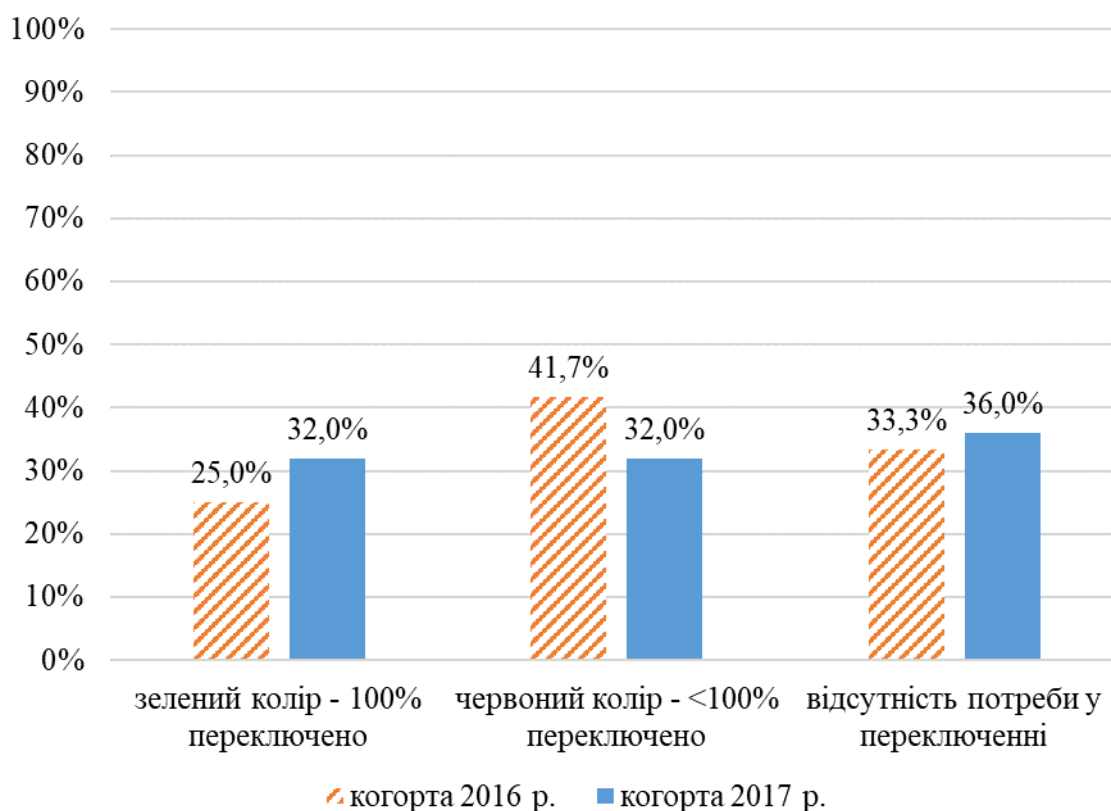


Рис. 7.8 Своєчасне переключення пацієнтів на схеми АРТ другого ряду (РПІ 6)

Привернув увагу той факт, що 9 (36%) закладів при заповненні індикатору РПІ 6 (білий колір у табл. 7.17) звітували, що в когорті 2017 році вони не мали жодного випадку вірусологічної неефективності АРТ, тому не було сенсу у переведенні пацієнтів на схему АРТ другого ряду.

Таблиця 7.17

Деталізовані дані збору РПІ в розрізі ЗОЗ (когорта 2017р.)

Назва ЗОЗ	Обов'язкові РПІ						факультативний
	Вчасність отримання АРВП (>90%)	Утримання під наглядом (>85%)	Дефіцит АРВП (0%)	Вірусна супресія (>90%)	Обстеження на ВІ (>=70%)	Переключення на 2 ряд (100%)	Випадіння з-під нагляду (<15%)
1	2	3	4	5	6	7	8
КНП "Вінницький ОКЦПБС ВОР"	77%	90%	0%	63%	95%	100%	13%
КП "Волинський ОЦПБ-СНІД"	89%	93%	0%	84%	86%	100%	16%
КП "Дніпропетровський обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом" ДОР	88%	88%	0%	83%	73%	100%	25%
Донецький обласний центр СНІДу	80%	88%	0%	80%	81%	н	22%

Продовження таблиці 7.17

1	2	3	4	5	6	7	8
КУ "Обласний медичний центр з надання спеціалізованої допомоги хворим на залежності, ВІЛ/СНІД- інфекції та шкірно-венерологічні захворювання" Житомирської обласної ради	86%	99%	0%	80%	93%	100%	4%
Закарпатський ОЦПБС	92%	78%	>0	88%	79%	н	25%
КУ "Запорізький обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом" ЗОР	89%	95%	>0	97%	80%	н	10%
Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня, обласний центр СНІДу	80%	74%	0%	74%	62%	20%	33%
КЗ КОР "Київський обласний центр СНІДу"	82%	81%	0%	79%	83%	33%	30%
КНП " Кіровоградський ОЦПБС" КОР	86%	88%	0%	27%	86%	н	26%
Луганський ОЦПБС	79%	84%	0%	59%	91%	н	36%
КНП Львівської обласної ради "Львівський обласний центр громадського здоров'я"	70%	85%	0%	72%	91%	100%	11%
Миколаївський обласний центр паліативної допомоги та інтегрованих послуг	86%	85%	0%	71%	80%	50%	21%
Одеський ОЦСЗХ	93%	97%	0%	68%	97%	80%	6%
Полтавський ОЦПБС	79%	80%	0%	63%	75%	н	22%
КП "Рівненський ОЦГЗ"	80%	89%	0%	76%	90%	н	13%
ОКЗОЗ Сумський ОЦПБС	85%	91%	>0	87%	99%	100%	12%
КНП"ТОМЦСНЗ"ТОР	72%	47%	0%	88%	-	0%	-
КНП Харківської обласної ради "Обласний клінічний центр профілактики і боротьби зі СНІДом"	84%	90%	>0	70%	98%	0%	14%
Херсонський ОЦПБС	81%	94%	0%	79%	98%	н	11%
Хмельницький обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом	87%	95%	0%	50%	96%	100%	5%
КЗ"ЧОЦПБС" Черкаської обласної ради	100%	97%	0%	100%	95%	н	3%
ОКУ Чернівецький ОЦПБС	69%	58%	0%	96%	60%	0%	42%
"КНП ""Чернігівський обласний медичний центр соціально значущих та небезпечних хвороб""	88%	99%	0%	80%	100%	50%	7%
Київський міський центр ВІЛ/СНІД	82%	98%	0%	82%	100%	100%	10%
<i>середнє значення</i>	83%	87%	>0	76%	87%	65%	17%

Вище вже вказувалося, що така ситуація може відповідати дійсності, якщо заклад обстежив майже всіх пацієнтів та серед обстежених 100% мали рівень ВН ВІЛ менше 1000 РНК-копій/мл. Якщо ж відсоток пацієнтів з вірусною супресією не досягає 100% (тобто є хоча б один пацієнт з вірусологічною неефективністю лікування), при цьому заклад звітує, що випадків вірусологічної неефективності АРТ немає – це свідчить про неякісне заповнення електронного інструменту з РПІ та недостатній рівень якості лабораторного супроводу пацієнтів.

Ретельний аналіз отриманих даних показав, що тільки в КЗ"ЧОЦПБС" Черкаської обласної ради могло не бути потреби у переведенні пацієнтів на АРТ другого ряду, оскільки всі 100% обстежених мали вірусологічну ефективність терапії. Решта центрів неякісно заповнили електронний інструмент за індикатором РПІ 6 та неякісно проводили моніторинг вірусологічної ефективності терапії.

РПІ 7 є необов'язковим для збору (факультативним) індикатором, проте він висвітлює проблему втрати пацієнтів з-під нагляду (згідно цільового показнику втрачених протягом 12 місяців АРТ пацієнтів може бути не більше 15%) (рис. 7.9).

Отримані результати показали, що в Івано-Франківській, Київській, Луганській областях України в когорті 2017 року випало з-під нагляду понад 30% пацієнтів, в Чернівецькій – майже половина (42%).

Загалом можна відзначити, що в когорті 2017 року (як і в когорті 2016 року) в більшості ЗОЗ найкращою виявилася ситуація з обстеженням пацієнтів на рівень ВН ВІЛ (РПІ 5, середній показник в когорті 2017р. - 87% (зелений колір), в когорті 2016 р. - 81% (зелений колір). Разом з тим, в окремих ЗОЗ проблеми з обстеженням пацієнтів були і в минулі роки, залишаються і зараз: Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня в когорті 2016 року обстежила на рівень ВН ВІЛ тільки 66% пацієнтів, в когорті 2017 р. – 62% (в обох випадках – червоний колір); ОКУ Чернівецький ОЦПБС в когортах 2016 та 2017 рр. обстежив на рівень ВН ВІЛ 64% та 60% пацієнтів відповідно

(червоний колір). Проте були заклади, які значно покращили свої показники по індикатору РПІ5: в КУ «Волинський ОЦПБ-СНІД» в когорті 2016р. РПІ5 складав 69% (червоний колір), в когорті 2017р. досяг 86% (зелений колір); в Хмельницькому обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом РПІ 5 зріс з 43% (червоний колір) в когорті 2016р. до 96% в когорті 2017 року (зелений колір).

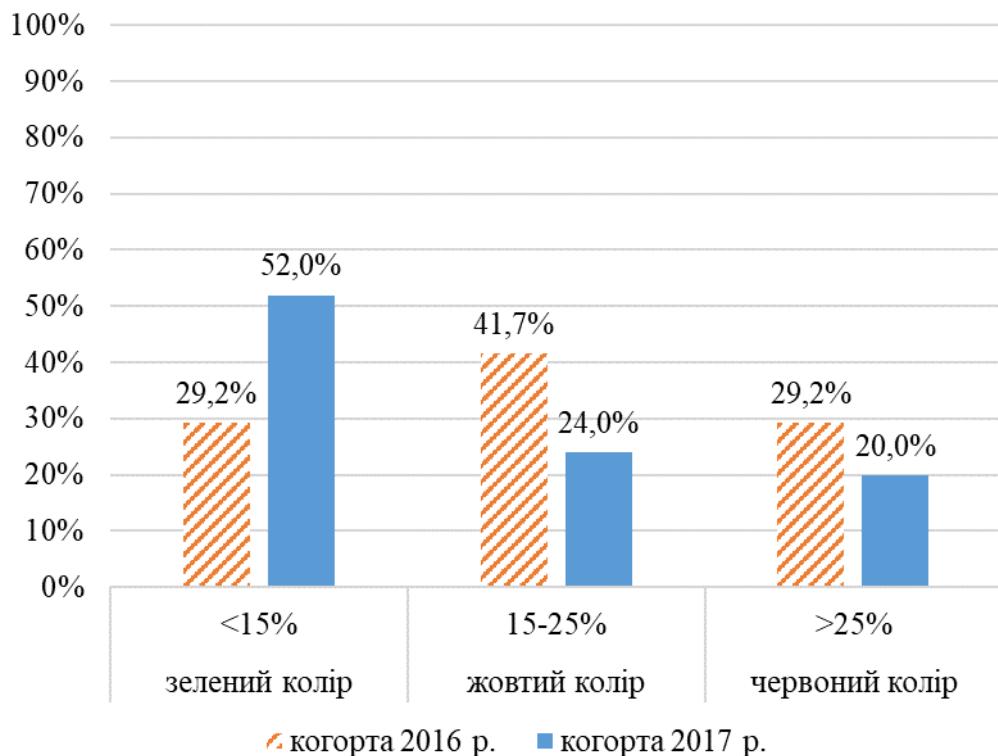


Рис. 7.9 Випадіння пацієнтів з-під нагляду протягом 12 місяців після початку АРТ (РПІ 7)

Менш благополучною у порівнянні з РПІ 5 виявилася ситуація з утриманням пацієнтів під наглядом (РПІ 2), де «відмінної» продуктивності (зелений колір) досягли тільки 16 (64%) ЗОЗ. «Помірну» (не на бажаному рівні) продуктивність зафіксовано в Закарпатському ОЦПБС (78%), КЗ КОР "Київський обласний центр СНІДу" (81%), Луганському ОЦПБС (84%), КНП Львівської обласної ради "Львівський обласний центр громадського здоров'я" (85%), Миколаївському обласному центрі паліативної допомоги та інтегрованих послуг (85%), Полтавському ОЦПБС (80%). Найгірша ситуація

по РПІ 2 (червоний колір) в Івано-Франківському обласному центрі СНІДу (де через 12 місяців терапії утримано під наглядом лише 74% пацієнтів), КНП "ТОМЦСНЗ"ТОР (47%), ОКУ Чернівецькому ОЦПБС (58%).

Більшість ЗОЗ (16 з 25) показали «помірну» продуктивність роботи з забезпечення вчасного отримання пацієнтами АРВП (РПІ 1, середній показник по ЗОЗ – 83,4%, бурштиновий колір), в 6 ЗОЗ відповідний показник мав червоний колір («низька» продуктивність). В переліку останніх був КНП "Вінницький ОКЦПБС ВОР" (77%), Луганський ОЦПБС (79%), КНП Львівської обласної ради "Львівський обласний центр громадського здоров'я" (70%), Полтавський ОЦПБС (79%), Тернопільський КНП "ТОМЦСНЗ"ТОР (72%), ОКУ Чернівецький ОЦПБС (69%). Проте були й заклади, в яких майже всі пацієнти через 30 днів після старту терапії вчасно отримали АРВП (відмінна продуктивність, на бажаному рівні – зелений колір). Це Закарпатський ОЦПБС (92%), Одеський ОЦСЗХ (93%), КЗ «ЧОЦПБС» Черкаської обласної ради (100%).

Неблагополучною з точки зору якості надання АРТ та ризику формування резистентності ВІЛ в більшості (в 13 з 25-ти) спеціалізованих закладів, залишається ситуація з РПІ 4 (вірусна супресія). Середній рівень по закладам в когорті 2017 року – 75,8% (червоний колір, «низька» продуктивність). В 12 з 25-ти ЗОЗ рівень вірусного навантаження менше ніж 1000 РНК-копій/мл досягнуто у 50-79% пацієнтів, в КНП " Кіровоградський ОЦПБС" КОР – лише у 27% (тобто, в цьому ЗОЗ тільки в кожного третього, або навіть четвертого пацієнта вдалося лікуванням знизити рівень вірусного навантаження менше 1000 РНК-копій/мл). Разом з тим, були й заклади, в яких проблем з вірусологічною ефективністю АРТ не виявлено. Це КУ "Запорізький обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом" ЗОР (97% пацієнтів мали рівень ВІ менше 1000 РНК-копій/мл), КЗ «ЧОЦПБС» Черкаської обласної ради (100%). В ОКУ Чернівецький ОЦПБС обстежено на рівень ВІ ВІЛ вкрай недостатню кількість пацієнтів (60%), проте з обстежених вірусної супресії досягнуто у 96% пацієнтів.

Згідно отриманих даних можна відзначити високу якість надання АРТ та лабораторного супроводу в КЗ «ЧОЦПБС» Черкаської обласної ради (всі РПП мають зелений колір).

В КУ “Обласний медичний центр з надання спеціалізованої допомоги хворим на залежності, ВІЛ/СНІД- інфекції та шкірно-венерологічні захворювання” Житомирської обласної ради та Київському міському центрі ВІЛ/СНІД ситуація також є благополучною, оскільки 5 з 7 індикаторів знаходяться на «відмінному» рівні продуктивності і жодний індикатор не має червоного кольору. Значно покращив свої показники в когорті 2017 року й Закарпатський ОЦПБС.

І навпаки, залишаються заклади, в яких якість надання АРТ знаходиться на неприпустимо низькому рівні: Івано-Франківський обласний центр СНІДу та ОКУ Чернівецький ОЦПБС (в кожному закладі 5 червоних індикаторів з 7-ми).

Привернув увагу Тернопільський КНП"ТОМЦСНЗ"ТОР, в якому значно погіршилася якість надання АРТ та лабораторного супроводу пацієнтів: з 7-ми РПП 3 мають червоний колір, ще два – ідентифікувати неможливо за відсутності даних майже по 40% пацієнтів. Вказана ситуація може бути пов'язана не тільки з активною міграцією населення в Тернопільській області, причиною може бути й той факт, що після приєднання в 2017 році Тернопільського обласного центру СНІДу до обласного наркодиспансера та об'єднання цієї структури з фтизіатричною службою, в новоутвореному закладі КНП «Тернопільський обласний центр соціально небезпечних захворювань» Тернопільської обласної ради, лікування і лабораторний супровід ВІЛ-інфікованих пацієнтів здійснюють лише декілька лікарів невеликого підрозділу.

Висновки за розділом 7:

Моніторинг індикаторів раннього попередження резистентності ВІЛ (РПП) є важливим елементом національної стратегії моніторингу

резистентності ВІЛ в Україні, оскільки дозволяє виявити недоліки існуючих програм АРТ як на рівні окремих закладів, так і на національному рівні.

Інструменти прогнозування потреб у антиретровірусних препаратах потребують удосконалення, оскільки збільшилася частка закладів, в яких виявлено дефіцит АРВП.

Серед недоліків, які продовжують негативно впливати на ефективність реалізації стратегії 90-90-90, можна назвати низьку продуктивність (недосягнення цільових показників) більшості закладів охорони здоров'я України з утримання пацієнтів на АРТ через 12 місяців терапії, охоплення тестуванням на рівень вірусного навантаження ВІЛ, отримання вірусологічної ефективності лікування.

З метою досягнення загальних цілей щодо реалізації державної політики у сфері охорони громадського здоров'я в Україні необхідними є забезпечення сталого розвитку, підтримки, постійного удосконалення та розвитку ЗОЗ, що працюють у сфері ВІЛ/СНІДу, їх можливостей, потужності, робочої сили та ресурсів.

Отримані нами дані дозволили зробити висновок, що відсутність в Україні моно- та бітерапії, а також безперервність поставок АРВ-препаратів в більшості ЗОЗ є важливим кроком в напрямку реалізації стратегії «90-90-90». Разом з тим є необхідність в удосконаленні існуючих інструментів прогнозування потреб у антиретровірусних препаратах, оскільки збільшилася частка закладів, в яких виявлено дефіцит АРВП. Серед недоліків, які негативно впливають на ефективність реалізації цієї стратегії, можна назвати низьку продуктивність більшості закладів охорони здоров'я України з досягнення вірусологічної ефективності антиретровірусної терапії, з утримання пацієнтів на АРТ.

Перелік публікацій за матеріалами розділу 7:

1. Аналіз індикаторів раннього попередження формування резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів в Україні / Н.М.

- Нізова, М.Г. Люльчук, Ю.В. Кобища, К.В. Воронова. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2013. №1 (12). С. 14–24.
2. Оцінка індикаторів раннього попередження медикаментозної резистентності ВІЛ в закладах України, що надають антиретровірусну терапію / М.Г. Люльчук, О.Л. Мищенко, Т.В. Гриценко, А.М. Щербінська. *За кожне життя разом: прискорення до мети 90-90-90: матеріали третьої національної науково-практичної конференції* (м. Київ, 21–23 листопада 2016р.). *Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби)*. 2016. № 3–4 (27). С. 88–89.
 3. Люльчук М.Г. Впровадження в Україні оновленої системи індикаторів раннього запобігання медикаментозної резистентності ВІЛ. *Інфекційні хвороби*. 2017. № 1 (87). С. 9–15.
 4. Глобальні задачі в подоланні епідемії ВІЛ/СНІДу в контексті завдань лабораторної служби діагностики ВІЛ-інфекції в Україні / А.М. Щербінська, М.Г. Люльчук, Н.О. Бабій, В.В. Кирпичова. *Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та приуроченої до 25-річчя Національної академії медичних наук України* (м. Київ, 11–12 жовтня 2018 р.). Київ, 2018. С. 191–193.

РОЗДІЛ 8

УДОСКОНАЛЕННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ

Основним інструментом для отримання характеристики епідемічного процесу щодо ВІЛ-інфекції/СНІД є епідеміологічний нагляд (ЕН) – система комплексної оцінки динаміки епідемічного процесу в просторі, часі та серед визначених груп населення з метою планування та своєчасного проведення науково обґрунтованих профілактичних заходів протидії епідемії ВІЛ-інфекції, оцінки ефективності їх проведення та розробки епідеміологічного прогнозу.

Система ЕН має на меті оптимальне поєднання різних методів, відповідно до стадії розвитку епідемії.

На початковій стадії епідемії ВІЛ-інфекції в Україні застосовувався ЕН першої генерації, який враховував в основному тільки біомедичні показники та був спрямований на вивчення поширеності ВІЛ серед населення в цілому.

ЕН другої генерації запроваджено у концентрованій стадії епідемії в країні та він включав такі компоненти, як проведення рутинного та дозорного ЕН за ВІЛ-інфекцією, інфекцій, що передаються статевим шляхом, моніторинг поведінки, моніторинг випадків туберкульозу. На цьому етапі ЕН було доповнено новими методами та інформацією, що підсилило його аналітичні можливості. Нагляд було зорієнтовано на групи підвищеного ризику щодо інфікування ВІЛ, введено класифікацію стадій епідемії, розширено обсяг даних (соціально-демографічні, епідеміологічні, поведінкові, а також, дані щодо супутніх інфекцій). Використання ЕН другого покоління надало можливість поглибленого розуміння та планування заходів з профілактики та лікування ВІЛ-інфекції, вивчення тенденцій поширення ВІЛ-інфекції/СНІДу в часі.

Система ЕН, що існувала до 2002 року, була недостатньою для визначення об'єктивної ситуації стосовно ВІЛ-інфекції/СНІДу. Епідемія ВІЛ-інфекції продовжувала стрімко поширюватися серед різних верств населення і вже не обмежувалась представниками груп підвищеного ризику інфікування. Система офіційної реєстрації випадків ВІЛ-інфекції/СНІДу, що діяла на той час, не давала коректної оцінки реальній епідемічній ситуації в країні, була малоінформативною і не містила багатьох актуальних аспектів ЕН за ВІЛ-інфекцією.

Визначення «випадку ВІЛ-інфекції» базується на результатах всіх обов'язкових лабораторних тестів, проведених методами полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та/або серологічної діагностики, відповідно до законодавства України. В країні розроблена та впроваджена розвинута система ЕН за випадками ВІЛ-інфекції/СНІДу, що включає офіційні статистичні дані та результати епідеміологічних досліджень, враховує медичні та немедичні фактори, які сприяють поширенню збудника. З 1987 р., моменту реєстрації перших випадків інфікування ВІЛ, в країні здійснюється рутинний епідеміологічний нагляд, з 1997 р. – дозорні та спеціальні епідеміологічні дослідження, з 2000 р. – впроваджена система ЕН другого покоління, що включає ЕН за інфекціями, що є прокси-індикаторами поширення ВІЛ, з 2005 р. – вивчаються фактори впливу на розвиток епідемічного процесу, пов'язані з впровадженням широкомасштабної антиретровірусної терапії (АРТ). Сучасна система ЕН дозволяє в цілому провести інтегральну оцінку ефективності профілактичних та лікувальних програм протидії епідемії ВІЛ-інфекції.

Рутинний епідеміологічний нагляд включає результати сероепідеміологічного моніторингу поширення ВІЛ серед різних контингентів населення та дані щодо зареєстрованих ВІЛ-позитивних осіб.

Сероепідеміологічний моніторинг поширення ВІЛ відображає обсяги і результати тестування на ВІЛ-інфекцію та не містять документованих персоніфікованих даних. Серологічні обстеження здійснюються в межах скринінгових досліджень, носять багатоетапний характер (первинні та

підтверджуючі дослідження). Дані щодо офіційно зареєстрованих ВІЛ-позитивних осіб / хворих на СНІД включають усі випадки ВІЛ-інфекції/СНІДу серед осіб, узятих на облік у заклади охорони здоров'я України, що здійснюють медичний нагляд за ВІЛ-інфікованими пацієнтами, містять персоніфіковані дані та є конфіденційними відповідно до законодавства України.

Спільним наказом Міністерства охорони здоров'я України та Державного комітету статистики України від 24.12.04 № 640/663, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 19.01.05 під № 62/10342, було затверджено звітно-облікову документацію, яка передбачала збір інформації щодо випадків ВІЛ-інфекції/СНІДу не тільки від закладів охорони здоров'я, незалежно від їх форм власності та підпорядкування, а і з закладів Міністерства оборони України та Державної кримінально-виконавчої служби України. Проводився збір офіційних дані щодо вперше зареєстрованих ВІЛ-інфікованих осіб та тих, які перебувають під медичним наглядом. Відповідно, дана система обліку та звітності з питань ВІЛ/СНІД застосовувалась з 2005 по 2012 р.

З 2013 р. в Україні впроваджена оновлена звітно-облікова документація з питань моніторингу епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції, що затверджена наказом МОЗ України від 05.03.13 № 180, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 27.03.13 під № 495/23027 (із змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України від 03.12.2015 № 816, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 05.02.16 під № 195/28325).

У рамках цього наказу був оновлений перелік причин обстеження (кодів) на наявність антитіл до ВІЛ різних груп населення відповідно до потреб ЕН, а також, передбачено збір інформації не про кількість тестувань на ВІЛ, а про кількість обстежених осіб, у тому числі за допомогою швидких тестів. Впроваджено облік показників щодо деяких поведінкових аспектів, наявності інфекцій, що передаються статевим шляхом, результатів обстежень на вірусні гепатити В та С, кількості СД4-лімфоцитів. Також, розпочато офіційний збір інформації по випадках смерті серед ВІЛ-інфікованих осіб. Згідно з наказом

МОЗ України від 03.12.2015 № 816, визначена щомісячна кратність збору частини даних.

Систематизовані дані ЕН дали можливість ефективніше здійснювати моніторинг результативності протиепідемічних заходів на національному рівні. Нові статистичні форми дали змогу отримувати уніфіковані статистичні показники та стали інформаційною основою для бази даних Європейського центру профілактики та контролю за захворюваннями (TESSy).

Для моніторингу епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції/СНІДу, впродовж 2003–2013 рр. було впроваджено Національну комп'ютеризовану систему офіційної реєстрації випадків ВІЛ/СНІДу в Україні, що затверджена спільним наказом МОЗ України та Держкомстату України від 24.12.2004 № 640/663 (наказ утратив чинність відповідно до спільного наказу МОЗ України та Держкомстату України від 05.03.2013 за № 181/77).

З 2015 р. на виконання підпункту 3 пункту 5 додатка 2 до Закону України «Про затвердження Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу на 2014–2018 роки», реалізується розробка та впровадження медичної інформаційної системи «ВІЛ-інфекція в Україні» (МІС ВІЛ). МІС ВІЛ призначена для створення єдиного сховища даних епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією/СНІДом та даних медичного нагляду за ВІЛ-інфікованими особами, а також, інформаційної підтримки процесів моніторингу та оцінки, планування закупівель, обліку та контролю руху медичних препаратів та виробів медичного призначення. Також є важливою компонентою функціонування Єдиної інформаційної системи охорони здоров'я України у рамках Концепції інформатизації сфери охорони здоров'я України на 2013–2018 роки.

Дозорний епідеміологічний нагляд за ВІЛ-інфекцією/СНІДом (ДЕН) як компонент системи ЕН другого покоління реалізується в Україні з 2002 р. Методика ДЕН відрізнялася від попередньої тим, що поєднувала сероепідеміологічні дослідження не тільки щодо поширеності ВІЛ-інфекції, а

ще й інфекцій, що передаються статевим шляхом (ПСС), та поведінкові дослідження.

Наступним кроком впровадження ДЕН була реалізація проекту за напрямком «Розвиток та удосконалення системи епіднагляду в країні для реальної оцінки сучасного характеру та масштабу епідемії ВІЛ/СНІД» у рамках програми «Подолання епідемії ВІЛ/СНІД в Україні», що впроваджується Міжнародним Альянсом з ВІЛ/СНІД в Україні (2004–2009 рр.). Дозорні дослідження дозволили визначити поширення ВІЛ-інфекції в конкретних групах підвищеного ризику інфікування ВІЛ, зв'язані з поведінкою. Протягом виконання проекту за методологією ДЕН, щорічно збільшувалась кількість регіонів, де проводилися дослідження, та розширювався спектр дозорних груп.

З метою оптимізації проведення лабораторних досліджень зразків на наявність антитіл до ВІЛ у рамках ДЕН у 2006 р. були розроблені алгоритми тестування зразків при різних рівнях поширеності ВІЛ-інфекції у дозорних групах з урахуванням чутливості, специфічності та величини прогнозованої значущості тесту.

У 2015 — на початку 2016 р. в Україні було здійснено біоповедінкові дослідження серед споживачів ін'єкційних наркотиків та їх статевих партнерів, серед осіб, які надають сексуальні послуги за винагороду, серед чоловіків, які практикують сексуальні стосунки з чоловіками, у дослідженнях було задіяно усі регіони країни.

У 2018–2019 рр. було розроблено пакет важливих документів, що мають забезпечити ефективніше використання стратегічної інформації та посилити систему епідеміологічного нагляду за ВІЛ в Україні. До роботи над ними було залучено фахівців Центру громадського здоров'я, експертів національного та регіонального рівнів, а також міжнародних спеціалістів.

У минулі роки на теренах України мали місце факти, які певним чином підвищували ризик розвитку стійкості ВІЛ до лікарських засобів, а саме: частина хворих лікувалися одним або двома АРВ-препаратами (тобто мали

місце моно- та бітерапія), були зафіксовані перебої у постачанні ліків, відсутність моніторингу вірусологічної ефективності терапії, не приділялось належної уваги формуванню прихильності пацієнтів до лікування, що призводило до самовільного переривання терапії.

Моніторинг первинної резистентності ВІЛ завжди носив фрагментарний характер та обмежувався окремими регіонами. Останні дослідження з первинної резистентності ВІЛ проводилися в 2011 р. і це є проблемою для України.

Зазвичай для виявлення первинної резистентності ВІЛ формується цільова група, до складу якої входять нещодавно інфіковані особи. Такі вимоги визначаються тим, що мутантні форми вірусу за своєю реплікативною активністю суттєво поступаються «диким» варіантам ВІЛ, тому якщо пройшло більше 1,5 років з моменту інфікування людини, первинну резистентність ВІЛ виявити сучасними методами вже важко, оскільки мутантні форми ВІЛ витісняються з часом «дикими» варіантами і нараховують в популяції не більше 20%, що не може бути визначено існуючими методами та тест-системами. Мутації, питома вага яких не перевищує 20%-бар'єр (так звані «мінорні» мутації), можуть виявляти новітні технології – NGS (Next Generation Sequencing), доступ до яких в Україні поки що обмежений. Ці технології потребують найшвидшого впровадження, оскільки будь-які мутації, навіть нечисельні, закріплюються у генетичній пам'яті вірусу і викликають значні проблеми, коли пацієнт розпочинає лікування. Своєчасне виявлення МР ВІЛ - запорука успіху програм АРТ.

На відміну від досліджень з визначення первинної резистентності ВІЛ, кошти на діагностику набутої резистентності ВІЛ щорічно виділяються державним бюджетом. Тестування клінічних зразків крові пацієнтів з вірусологічною неефективністю терапії проводиться на постійній основі, починаючи з 2012 р., проте кількість тестувань обмежена (близько 400–500 на рік), кожний регіон може обстежити тільки певну кількість (квоту) пацієнтів на АРТ. Тести закуповує МОЗ для референс-лабораторії з діагностики

ВІЛ/СНІДу Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України». В Україні це поки що єдина лабораторія, яка має необхідне для секвенування обладнання. Навчених спеціалістів всього два, один з яких - автор цієї дисертації.

Разом з тим, в нашій країні щорічно близько 9–10% пацієнтів на АРТ (а це майже 10 тисяч осіб на рік) не мають ефективності лікування і потребують обстеження на наявність резистентності ВІЛ, що не покривається квотою у 500 досліджень. Для покриття потреби необхідно створити мережу лабораторій з генотипування ВІЛ, оснащених сучасним обладнанням та забезпечених достатньою кількістю кадрового потенціалу.

Тести, що закупаються, дозволяють визначити резистентність ВІЛ не до всіх класів АРВП. На сьогоднішній день інгібітори інтегрази (Долутеґравір та Ралтеґравір) входять до складу близько половини режимів лікування, проте обстежити пацієнтів на наявність резистентності ВІЛ до інгібіторів інтегрази (ІНІ) поки що неможливо, оскільки комерційні діагностичні набори, зареєстровані в Україні, дозволяють протестувати зразки плазми крові тільки на наявність МР ВІЛ до класів препаратів НІЗТ, ННІЗТ, ІІ. Для виявлення МР ВІЛ до ІНІ в світі використовують так званий «in-house» метод, проте в нашій країні він поки що не застосовується.

Ще однією проблемою є первинна резистентність ВІЛ у дітей. Дитина може отримати стійкі варіанти ВІЛ від матері вертикальним (перинатальним) шляхом. Виявити первинну резистентність ВІЛ у дитини можна у віці до 18 місяців. Пізніше стійкі форми ВІЛ витісняються «диким» варіантом. На практиці ми зустрічали такі випадки, коли при тестуванні виявлялися МР ВІЛ до класів АРВП, які дитина ніколи у своєму житті не приймала (найчастіше це були МР ВІЛ до ННІЗТ, в той час, як дитина отримувала схему терапії з ІІ). Проте вивчити проблему первинної резистентності ВІЛ у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, поки що не вдалося, оскільки організація збору зразків крові в регіонах, їх транспортування та подальше тестування потребує значних коштів, які поки що не передбачені державним бюджетом та не

виділяються міжнародними фондами. Крім того, у дитини, віком до 18 місяців, відбирається, як правило зразок СКК (менш травматичний спосіб забору крові, що не вимагає значного об'єму матеріалу), проте в нашій країні тестів для секвенування геному ВІЛ у зразках СКК поки що теж немає.

При вивченні набутої резистентності ВІЛ до АРВП у дітей нами було виявлено вагому проблему - недостатню прихильність батьків до лікування дітей. На сьогодні існує безліч визначень терміну «прихильність до лікування», з яких досить прийнятним ми вважаємо наступне: «Прихильність до терапії визначається як відповідність поведінки пацієнта рекомендаціям лікаря, включаючи дотримання режиму прийому препаратів, дієти і/або зміну способу життя». Трагування цього поняття має на увазі лікування не тільки ВІЛ-інфекції, а і туберкульозу, наркоманії, алкоголізму, інших станів, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією. ВІЛ-інфекція – важка інфекційна хвороба, що може впливати на психіку пацієнта. Будь-яку хворобу можна розцінювати, як втрату здоров'я, що призводить до певних наслідків: страх за життя і здоров'я, тривога від можливості зараження близьких, сором через діагноз «ВІЛ-інфекція», фінансові обмеження у зв'язку із витратами на лікування супутньої патології, загроза втрати планів на майбутнє, обмеження соціальної активності, необхідність пожиттєвого лікування, яке часто має побічні дії, переживання стресу через реакцію оточуючих на діагноз «СНІД».

Наші дослідження показали, що робота над прихильністю пацієнтів до АРТ потребує значного посилення.

Система підготовки лікарів також потребує удосконалення, оскільки на сьогоднішній день освітні програми не висвітлюють питання інтерпретації даних генотипування ВІЛ, заміни схем лікування з урахуванням даних секвенування геному ВІЛ, що є важливим заходом забезпечення ефективності лікування та профілактики формування резистентності ВІЛ. Автором дисертації особисто розроблено навчальний тренінг з питань резистентності ВІЛ для лікарів-інфекціоністів регіональних центрів профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗ України, що складається з наукових доповідей щодо основ

діагностики резистентності ВІЛ, причин та механізмів формування стійкості ВІЛ до АРВП, результатів епідеміологічного аналізу частоти поширення первинної резистентності ВІЛ в світі та в Україні; характеристики субтипової структури популяції ВІЛ, що циркулює в нашій країні та за її межами. Особливу увагу приділено науковим аспектам інтерпретації даних генотипування ВІЛ при обстеженні ВІЛ-інфікованих пацієнтів з вірусологічною неефективністю АРТ та наданню практичних рекомендацій щодо доцільності заміни схеми АРТ в тому чи іншому випадках, особливо при виявленні у пацієнтів мультирезистентних варіантів ВІЛ. Протягом 2014-2017 років проведено 15 тренінгів, навчено 350 лікарів-інфекціоністів.

Наші дослідження дозволили виявити недоліки ЕН за ВІЛ-інфекцією, які стосуються усіх його підсистем: інформаційної, аналітично-діагностичної та організаційно-виконавчої. На теперішній час найсуттєвішими проблемами ЕН за ВІЛ-інфекцією є: нерегулярність і фрагментарний характер моніторингу первинної резистентності ВІЛ та субтипової структури популяції ВІЛ, що циркулює в Україні; відсутність моніторингу частоти передачі резистентних варіантів ВІЛ від матері до дитини (первинної резистентності ВІЛ у дітей, віком до 18 місяців); обмеженість за кількістю та спрямованість тільки на клінічний результат моніторингу набутої резистентності ВІЛ; недостатня якість роботи ЗОЗ, що надають медичну допомогу ВІЛ-інфікованим пацієнтам; відсутність освітніх програм з питань резистентності ВІЛ. Потребують впровадження новітні технології (Next Generation Sequencing) та методи тестування (in-house метод).

На підставі всебічного аналізу нами було розроблено Національну стратегію моніторингу резистентності ВІЛ - науково обґрунтовану модель організації та здійснення ЕН за резистентністю ВІЛ до АРВ-препаратів, яка повинна бути складовою частиною епіднагляду за ВІЛ-інфекцією в Україні (рис. 8.1).

Структура системи моніторингу резистентності ВІЛ до АРВП як складової ЕН за ВІЛ-інфекцією

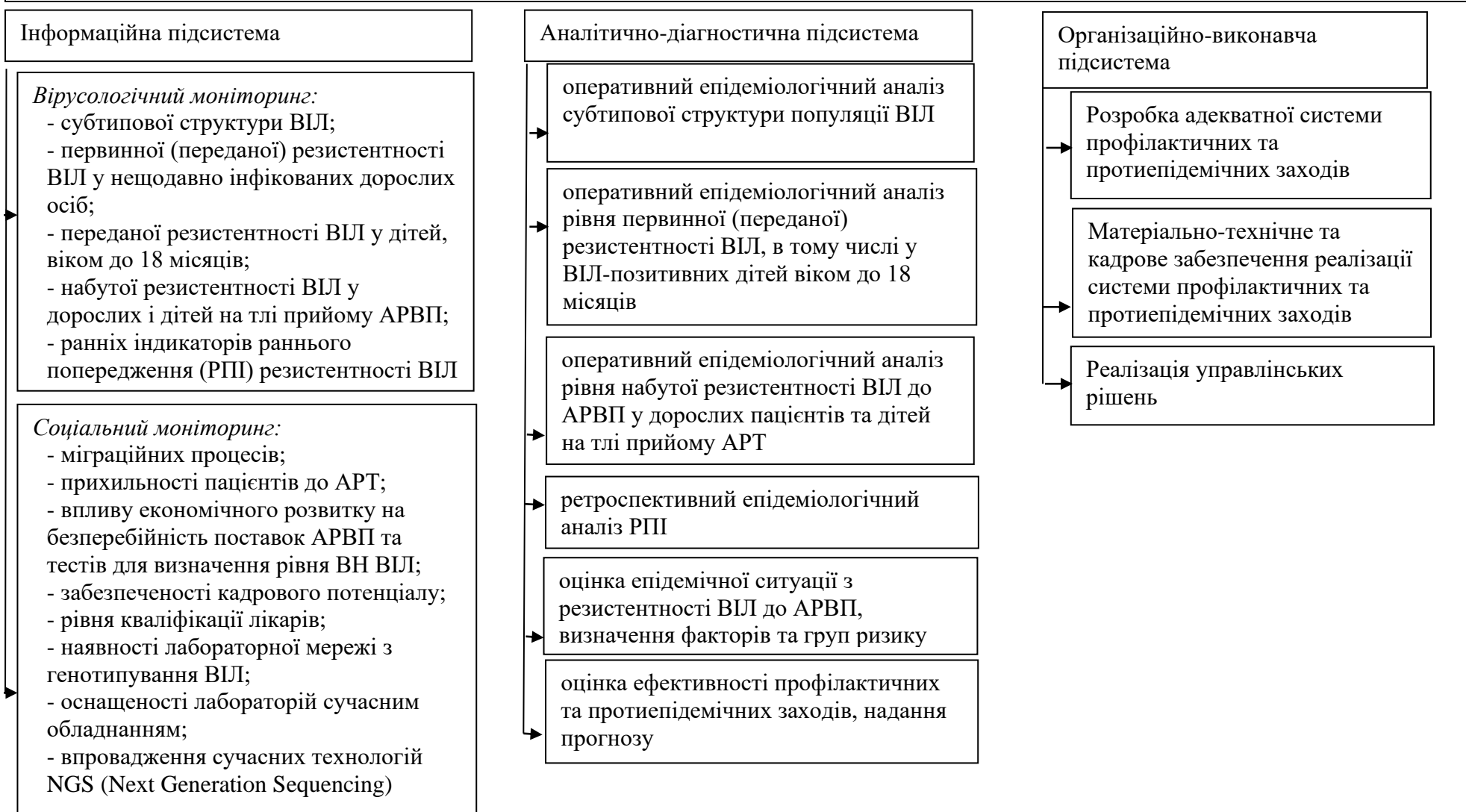


Рис. 8.1 Структура системи моніторингу резистентності ВІЛ до АРВП як складової ЕН за ВІЛ-інфекцією

Цілісна система ЕН за резистентністю ВІЛ має складатися з інформаційної, аналітично-діагностичної та організаційно-виконавчої підсистем.

Інформаційна підсистема ЕН повинна ґрунтуватися на результатах епідеміологічного моніторингу біологічних властивостей збудника ВІЛ-інфекції: субтипової структури популяції ВІЛ, рівня первинної (переданої) резистентності ВІЛ, в тому числі у ВІЛ-позитивних дітей віком до 18 місяців; набутої резистентності ВІЛ у пацієнтів на лікуванні; зборі даних РПІ, соціальному моніторингу міграційних процесів в Україні; впливу економічного розвитку на забезпеченість країни АРВП, стану впровадження сучасних технологій тестування, рівня підготовки лікарів, контролю прихильності пацієнтів до терапії.

Аналітично-діагностична підсистема відповідатиме за оперативний та ретроспективний аналіз отриманих даних, організаційно-виконавча підсистема - за розробку адекватної системи профілактичних та протиепідемічних заходів, матеріально-технічне та кадрове забезпечення, реалізацію управлінських рішень.

Матеріали, розроблені автором дисертації враховані при створенні проекту Національної концепції моніторингу резистентності ВІЛ в Україні, основними напрямками, завданнями і шляхами реалізації якої є:

I. Забезпечення своєчасного реагування та профілактики

Зазначений пріоритетний напрям передбачає визначення заходів, що мають забезпечити оптимізацію АРТ для підвищення прихильності пацієнта до терапії та зменшення ризику переривання лікування шляхом: удосконалення нормативних актів, що регулюють розрахунки потреб, розподіл та контроль за використанням АРВП та медичних виробів для діагностики *in vitro*; впровадження системи забезпечення якістю медичних послуг та лабораторного супроводу; забезпечення безперервності поставок АРВП та своєчасного переключення пацієнтів на схеми АРТ другого чи третього ряду.

II. Налагодження системи моніторингу і оцінки

Зазначений пріоритетний напрям передбачає посилення моніторингу та оцінки вірусологічної ефективності лікування шляхом: забезпечення своєчасного обстеження пацієнтів на рівень ВІЛ; розробки програми дозорного епідагляду за первинною та набутою резистентністю ВІЛ до АРВП з подальшим її впровадженням на національному рівні; розробки національної бази даних з генотипування ВІЛ.

III. Підтримка наукових досліджень та інновацій

Зазначений пріоритетний напрям передбачає заохочення відповідних інноваційних досліджень, які матимуть найбільший вплив на систему охорони здоров'я для мінімізації ризику формування резистентності ВІЛ у таких напрямках: спостереження за поширенням первинної резистентності ВІЛ; набутої резистентності ВІЛ у пацієнтів, які тривалий час знаходяться на АРТ; спостереження за частотою виникнення резистентних штамів ВІЛ у дітей віком до 18 місяців, народжених від ВІЛ-позитивних матерів.

IV. Зміцнення лабораторного потенціалу

Зазначений пріоритетний напрям передбачає усунення програмних прогалин з питань тестування на ВІЛ та розбудови потенціалу для моніторингу резистентності ВІЛ шляхом впровадження системи епідеміологічного нагляду за резистентністю ВІЛ в Україні.

V. Удосконалення системи управління та механізмів заохочення

Зазначений пріоритетний напрям передбачає зміцнення національної спроможності, управління та партнерських стосунків для прискорення заходів щодо запобігання, моніторингу та реагування на формування резистентності ВІЛ шляхом: забезпечення дотримання консолідованих рекомендацій щодо використання АРВП для профілактики та лікування ВІЛ-інфекції, а також глобальної програми безпеки охорони здоров'я; сприяння розвитку міжнародного співробітництва з реалізації загальних підходів до мінімізації ризику формування резистентності ВІЛ до АРВП; забезпечення розвитку

методичного, матеріально-технічного та кадрового потенціалу ЗОЗ, залучених до надання медичного супроводу ЛЖВ;

Національна стратегія тестування на ВІЛ в Україні: 2019–2030 роки спрямована на досягнення цілей Політичної декларації Генасамблеї ООН 2016 р. «Прискореними темпами до активізації боротьби з ВІЛ та припинення епідемії СНІДу до 2030 року», базується на загальноприйнятих світових рекомендаціях і враховує напрями реформування системи охорони здоров'я в Україні.

Реалізація запланованих заходів Національної стратегії моніторингу резистентності ВІЛ в Україні дасть змогу:

- знизити економічний тягар, пов'язаний з використанням неефективних схем лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів;
- не допустити перевищення в Україні 5% бар'єру поширення первинної резистентності ВІЛ до всіх класів антиретровірусних препаратів;
- зменшити частоту формування набутої резистентності ВІЛ серед населення цивільного сектору та ДКВС з 6% до 3-4%;
- впровадити дієву систему епідеміологічного нагляду за первинною та набутою резистентністю ВІЛ для прийняття своєчасних рішень;
- підвищити потенціал мережі лабораторій з лабораторного супроводу ВІЛ-інфекції;
- вдосконалити існуючі та впровадити новітні методи діагностики резистентності ВІЛ;
- удосконалити систему управління якістю надання медичних та лабораторних послуг;
- забезпечити розбудову кадрового потенціалу.

РОЗДІЛ 9

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

З часу виявлення вірусу імунодефіциту людини пройшло понад 35 років, але проблема боротьби з епідемією ВІЛ/СНІДу все ще залишається пріоритетом політики в галузі охорони здоров'я та соціального розвитку багатьох країн. За час епідемії 75 млн. людей інфікувались ВІЛ, 33 млн. померло від хвороб, обумовлених СНІДом. [1].

В Україні масштабна епідемія розпочалася із середини 90-х років минулого століття та характеризувалася виключно швидким поширенням ВІЛ-1 субтипу А, практично від одного джерела, що мав походження з Демократичної Республіки Конго, основною групою зараження стали ЛВІН. На сьогоднішній день цей субтип залишається домінуючим як в Україні, так і на всій території колишнього Радянського Союзу, до того ж майже з однаковою частотою виявляється як серед ЛВІН, так і серед інфікованих гетеросексуальним шляхом.

Починаючи з 2009 р., боротьба з епідемією ВІЛ/СНІДу в Україні здійснювалась відповідно до Закону України про протидію епідемії ВІЛ/СНІДу, що призвело до позитивних зрушень в галузі боротьби з ВІЛ-інфекцією. У 2012 році вперше в історії епідемії в Україні скоротилася кількість нових випадків ВІЛ-інфекції, що було підтвердженням стабілізації епідемічної ситуації в країні.

Особи з груп підвищеного ризику щодо інфікування ВІЛ, до яких належать ЛВІН, залишалися основним осередком хвороби. Спалах ВІЛ-інфекції/СНІДу, що стався в 1995-1998 рр. в Україні серед ЛВІН, призвів до включення в епідемічний процес нового, більш швидкого парентерального шляху інфікування ВІЛ, що впродовж багатьох років визначав характер і темпи поширення інфекції в країні [443]. Реалізація заходів профілактики, спрямованих на попередження передачі ВІЛ в середовищі ЛВІН шляхом впровадження програм зменшення шкоди від немедичного вживання

наркотиків, пов'язана з активною діяльністю громадських організацій, зусилля яких стабілізували ситуацію серед ЛВІН, але не виключили повністю їх участь в епідемічному процесі. Згідно з даними ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», загальна кількість ЛВІН на сьогоднішній день в Україні оцінюється в 310000 осіб [2]. Понад 50% з них охоплено ключовими елементами профілактичних послуг, що надало змогу уповільнити розвиток епідемії ВІЛ/СНІДу, поступово зменшити кількість нових випадків ВІЛ-інфекції серед цієї групи ризику. Проте ЛВІН все ще відіграють суттєву роль в розвитку епідемії ВІЛ/СНІДу в країні, вони залишаються потужним джерелом інфекції і представляють інтерес відносно циркулюючої в цій популяції ВІЛ.

Сучасна світова стратегія боротьби з епідемією ВІЛ-інфекції базується на принципі «90-90-90», що означає, що 90% ВІЛ-позитивних осіб мають знати свій ВІЛ-статус, 90% виявлених повинні отримувати лікування, з них у 90% лікування має бути успішним [442]. За оцінками світових експертів, саме успіх лікування ВІЛ-позитивних людей покликаний забезпечити стабілізацію і знизити число нових випадків зараження ВІЛ.

Для досягнення цілей 90-90-90 кожна країна повинна охопити лікуванням якомога більше ВІЛ-позитивних пацієнтів. Введення АРТ, головною метою якої є пригнічення реплікації вірусу, значно покращує прогноз для ВІЛ-позитивних пацієнтів у відношенні зниження смертності та кількості ускладнень, пов'язаних з ВІЛ. АРТ фактично перетворила неминуче смертельне захворювання в хронічне, що піддається лікуванню шляхом зменшення вірусного навантаження ВІЛ до незначального рівня і забезпечення постійного збільшення кількості CD4-лімфоцитів. Розширення масштабів АРТ, з одного боку, дозволяє знизити рівень захворюваності на ВІЛ-інфекцію/СНІД, з іншого - може призвести до збільшення частоти формування та циркуляції серед населення резистентних до антиретровірусних препаратів форм ВІЛ [444, 445].

Країни регіону Східної Європи та Центральної Азії, що найбільш постраждали від епідемії ВІЛ/СНІДу, це єдиний регіон у світі, де продовжує

зростати кількість нових випадків ВІЛ-інфекції та смертність від СНІДу, тому досягнення тут цільових показників 90-90-90 є досить проблематичним.

Україна за підсумками 2019 р. мала певний успіх у терапії хворих на ВІЛ-інфекцію. За даними ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» станом на 01.01.2020 р. на підконтрольних Уряду України територіях з 169 787 людей, які жили з ВІЛ (ЛЖВ), знали свій статус, були зареєстровані та перебували на обліку в закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), 113 046 осіб (83%) отримували АРТ, у 86% з них досягнуто вірусологічної ефективності терапії.

Ефективність лікування залежить від багатьох чинників, серед яких головними є: біологічні властивості ВІЛ, прихильність хворих до прийому антиретровірусних препаратів, якість та ефективність АРВ-препаратів, організаційні засади лікування.

Особливістю всіх РНК-вмісних вірусів, зокрема ВІЛ, є те, що в організмі хазяїна ці віруси існують у вигляді великої кількості генетично різноманітних варіантів, які отримали назву «квазивіди». ВІЛ копіює свій генетичний матеріал із самою високою частотою мутацій, яка взагалі відома серед будь-яких організмів [446]. Генетичне різноманіття ВІЛ – наслідок його підвищеної мутаційної активності, пов'язаної з особливостями способу розмноження, коли в циклі реплікації використовується фермент зворотна транскриптаза, що не має механізму корекції власних помилок. Цикл реплікації займає близько шести годин, при цьому з'являється більше 10 мільярдів нових вірусних часток, з них майже 10 мільйонів будуть мати хоча б одну мутацію. В результаті дуже швидко утворюються нові популяції ВІЛ, що мають генетичний взаємозв'язок, проте відрізняються між собою. Генетична мінливість в поєднанні з високою швидкістю реплікації є основою для еволюції вірусу. Результатом частих «помилочок» є формування неоднорідної популяції вірусів навіть в межах одного організму-хазяїна (від 1 до 10% відмінностей у послідовності геному) [447, 448]. Другим важливим джерелом варіабельності ВІЛ є його здатність до рекомбінацій, внаслідок чого віруси,

що потрапляють до однієї клітини, обмінюються ділянками своїх геномів [449, 450].

На територію колишнього Радянського Союзу ВІЛ-1 було занесено з Африканського континенту через громадян, які працювали в Африці, туристів та іноземних студентів, що приїздили на навчання. Всі вони інфікувались статевим (гетеросексуальним) шляхом. До 1994 р. у середовищі споживачів ін'єкційних наркотиків вірусу не було виявлено. Спектр генетично різноманітних вірусів був значним: на початку 90-х років на території країн колишнього Радянського Союзу циркулювали 8 субтипів, з яких переважав субтип В [250-253].

Особливістю ранньої стадії епідемії було не тільки різноманіття субтипів ВІЛ-1, але й суттєві розбіжності в межах одного субтипу. Генетичні дистанції між ізолятами ВІЛ-1 субтипу В, виділеними в країнах колишнього Радянського Союзу, сягали 22%, в той же час вони, як правило, не перевищували 15% в межах одного субтипу. На основі цих даних було зроблено висновок про множинне та незалежне проникнення різних субтипів ВІЛ-1 на територію колишнього Радянського Союзу [250].

Ситуація різко змінилася після того, як ВІЛ-1 субтипу А потрапив в середовище ЛВІН спочатку на півдні України, а потім в Білорусії, Молдові, Росії, пізніше – в Казахстані, країнах Балтії, республіках Закавказзя [244].

Практично всі ВІЛ-інфіковані наркоспоживачі з Росії і Білорусії мали епідеміологічні зв'язки з ВІЛ-інфікованими споживачами наркотиків в Україні. Оскільки виявлений субтип А досить сильно відрізнявся від штамів субтипу А, що циркулювали в Африці і інших регіонах світу, він отримав назву підсубтип А1 субтипу А ВІЛ-1 [246].

Розвиток епідемії ВІЛ/СНІДу в країнах колишнього Радянського Союзу після 1997 року супроводжувався поширенням підсубтипу А1, що згодом отримав ще одну назву – IDU-А (від англ. Injecting Drug Users) або AFSU у відповідності до географічного ареалу (від англ. former Soviet Union countries),

а декілька років тому при перегляді номенклатури, цей унікальний вірус виділили в окремий субгенотип А6 ВІЛ-1 [252, 451].

Другим генотиповим варіантом, що поширювався в той час на теренах України, був субтип В або IDU-В, або BFSU, який також відрізнявся від варіантів субтипу В, що циркулювали у Західній Європі.

Субтип В з Миколаєва також характеризувався надзвичайно низьким рівнем генетичного різноманіття [243, 247]. При цьому не вдалося довести близьку генетичну спорідненість цього варіанту з жодним субтипом В, що вже були виявлені в країнах колишнього Радянського Союзу або у Західній Європі та США [452]. За припущеннями А. Бобкова з співавторами, джерелом спалаху у Миколаєві міг бути субтип В, завезений з Польщі [453]. Поширення цього варіанту ВІЛ-1 досить жорстко обмежувалося Миколаївською областю нашої країни і в усіх трьох випадках його виявлення в Росії та Білорусі показано, що зараження відбулося або в Миколаєві, або в Польщі.

Питання, пов'язані з генетичним різноманіттям ВІЛ, завжди мали не тільки науковий інтерес, але й носили цілком практичний характер та виглядали наступним чином: чи однаково виявляються різні варіанти ВІЛ серологічними методами (ІФА та імуноблот)? Чи однакова чутливість молекулярних тестів для виявлення провірусної ДНК і оцінки кількості РНК (вірусного навантаження) у відношенні усіх варіантів ВІЛ? Чи відрізняються генетичні варіанти ВІЛ за своєю трансмісивністю (здатністю до передачі в популяції людей)? Чи залежить цей процес від шляху зараження? Чи існують особливості патогенезу ВІЛ-інфекції при різних субтипівих варіантах ВІЛ? Чи однакова ефективність антиретровірусної терапії для різних субтипів ВІЛ? Чи пов'язана варіабельність ВІЛ із резистентністю до антиретровірусних препаратів?

На сьогоднішній день можна із впевненістю констатувати, що майже всі комерційні ІФА-тести та тести для імуноблотінгу з однаковою ефективністю виявляють всі варіанти домінуючої в світі групи М ВІЛ-1. Деякі публікації

[484] вказують на існування певних труднощів при виявленні вірусів групи О, яка не має істотного поширення за межами Африки.

Дещо складнішою була ситуація з молекулярними тестами – якісними (для провірусної ДНК ВІЛ) та кількісними (для визначення рівня ВН ВІЛ). В основу таких тестів завжди покладено використання зондів і праймерів – коротких молекул нуклеїнових кислот, що мають компліментарну спорідненість до природних молекул, які вміщують послідовність геному ВІЛ і на певних етапах аналізу виконують роль специфічного розпізнавання мішені - ДНК або РНК ВІЛ. На початку ери молекулярної діагностики ВІЛ (1999-2001рр.) для виявлення провірусної ДНК ВІЛ-1 існувала обмежена кількість таких тестів, що були орієнтовані на застосування в країнах Заходу, де широко поширювався субтип В ВІЛ-1. Чутливість тестів для виявлення, наприклад, субтипу А, складала близько 50%, специфічність – на рівні 80% [455-457], що було вкрай недостатнім. Компанії-розробники поклали не аби-яких зусиль для адаптації тест-систем до всіх варіантів вірусу і з того часу розробка праймерів і зондів для всіх молекулярних систем проводиться з урахуванням генетичного різноманіття ВІЛ.

Такі ж самі правила використовувалися при розробці тестів для виявлення рівня ВН ВІЛ. В результаті було створено декілька тест-систем, що з приблизно однаковою надійністю в лінійному діапазоні від 40 (а деякі навіть від 20) до 10 000 000 копій/мл виявляють РНК ВІЛ-1 всіх вірусів групи М. Деякі проблеми з чутливістю ПЛР-тестів зберігаються тільки у відношенні груп О, N і Р.

Що стосується порівняння епідемічного потенціалу різних субтипів ВІЛ, то остаточної ясності в цьому питанні поки що немає. Головна причина полягає у тому, що генетичні варіанти вірусу розподілилися у світі нерівномірно і в різних географічних зонах переважають різні субтипи і рекомбінантні форми ВІЛ. ВІЛ-1 субтипу В переважає в економічно розвинених країнах Європи та Північної Америки, Австралії та Японії, тоді як найбільш поширений у світі субтип С концентрується, переважно, в Індії та

Південній Африці. Найбільша кількість наукових даних отримано саме для ВІЛ-1 субтипу В, тому решту генетичних варіантів вірусу нерідко об'єднують найменуванням «не-В-субтипи» та порівнюють між собою властивості В- та не-В-групи.

Первинний розподіл варіантів ВІЛ-1 в світі став результатом міграції населення і в першу чергу визначався не властивостями вірусу (наприклад, реплікативною здатністю), а феноменом, який в теорії еволюції називається "ефект засновника". Іншими словами, на будь-якій території активніше за інші розповсюджується той варіант вірусу, який першим потрапив в найбільш активну групу ризику (в Україні такою групою постало середовище ЛВІН). Ефект засновника є притаманним для всіх соціально значимих інфекцій, він призводить до подальшої дивергенції вірусів у межах вихідного генетичного варіанту.

Наші дослідження 2001-2003 років показали, що в Україні склалася нестандартна ситуація, оскільки, незважаючи на, практично, одночасне потрапляння „Одеського” варіанту ВІЛ-1 субтипу А та „Миколаївського” варіанту ВІЛ-1 субтипу В у середовище ЛВІН, найбільшого поширення в нашій країні набув субтип А (нараховує більше 90% у популяції ВІЛ-1), в той час, як розповсюдження субтипу В залишилось обмеженим (до 10%) [30].

Причини наведеної ситуації остаточно не з'ясовані, проте вже відомо, що у ВІЛ-1 субтипів А і В різні темпи еволюції, оскільки субтип А більш активно „залучає” до рекомбінації інші субтипи. По-друге, м. Миколаїв протягом тривалого часу залишався закритим містом з обмеженим доступом, в той час, як Одеса – це головний міжнародний порт України та велике курортне місто. Тому „Одеський” субтип А не тільки швидко поширився на теренах України, але й вразив країни, з якими традиційно підтримуються тісні культурні та економічні стосунки (насамперед, це країни Східної Європи). Протягом 1990-х років ВІЛ-1 поширився через мережі наркотиків на теренах України, а звідти - по всьому колишньому Радянському Союзу [30].

Порівняння трансмісивних властивостей ВІЛ різних субтипів викликає певні складнощі з-за наявності додаткових обставин, таких як неоднаковість етнічного складу груп порівняння, особливості культури, відношення до лікування, детермінуючий характер її взаємодії з вірусом на етапах зараження. Достовірних досліджень, в яких вдалося би порівняти близькі за рядом показників групи людей, які мешкають в одному регіоні і інфіковані різними варіантами ВІЛ, не багато, проте деякі висновки все ж таки були зроблені.

Так, в Уганді обстеження дискордантних пар дозволило продемонструвати істотно вищу вірогідність передачі вірусів субтипу А у порівнянні з субтипом D у випадку зараження гетеросексуальним шляхом [101].

В деяких роботах порівнювали вірогідність передачі ВІЛ від матері до дитини, при цьому було отримано протилежні результати, наприклад, в Кенії віруси субтипу D від матері до дитини передавалися частіше вірусів субтипу А [458], в той час, як в Таїланді віруси субтипу D зайняли останнє місце за частотою вертикальної трансмісії [459]. Інші автори не знаходили достовірної різниці між субтиповою приналежністю та частотою передачі ВІЛ від матері до дитини.

Відносно гетеросексуальної передачі ВІЛ дані мають відривчастий характер; дослідження, які б порівнювали варіанти ВІЛ в регіонах, де вони сумісно циркулюють, майже не проводяться.

В цілому остаточних підтверджень щодо існування зв'язку між генетичними варіантами ВІЛ та ефективністю передачі вірусу певним шляхом, поки що не існує. Для вивчення цього питання необхідно виключити вплив інших факторів, таких як поведінкові, епідеміологічні, імунологічні (генетичні) особливості популяцій людей [460], а для цього знадобиться залучити чисельні групи учасників, які мешкають в одному регіоні, належать до однієї етнічної групи і мають подібний спосіб життя.

Для характеристики відмінностей між субтипами за патогенезом ВІЛ-інфекції, у якості основних параметрів порівняння зазвичай використовують

швидкість зниження CD4 лімфоцитів та тривалість періоду до появи симптомів СНІДу. Декілька літературних джерел [461] свідчили, що по обом показникам субтип D мав негативний вплив, у 4 рази швидше за інші субтипи призводив до зниження числа CD4 лімфоцитів (можливо цю обставину можна пояснити наявністю у ВІЛ-1 субтипу D тропності до корецепторів CXCR4) [462].

Генетична різноманітність ВІЛ-1 може впливати на швидкість розвитку захворювання [68]. Показано, що проміжок часу з моменту інфікування до розвитку стадії СНІДу у пацієнтів з ВІЛ-1 субтипу А становить в середньому 8 років, субтипу D - 6,5 років, з рекомбінантними формами - 5,6 років [463, 465]. Крім того, за даними деяких дослідників, різні субтипи ВІЛ-1 передаються з різною швидкістю: є опубліковані дані, які доводять, що ВІЛ-1 субтипу С передається швидше ніж ВІЛ-1 субтипу А, повільніше за інші субтипи передається ВІЛ-1 субтипу D, проте за швидкістю передачі субтип D не відрізняється від рекомбінантних форм вірусу [466].

Дані різних досліджень дозволили таким чином розмістити генетичні варіанти в порядку зменшення агресивності: ВІЛ-1 субтипів С та D > G, CRF01_AE та CRF02_AG > А [467] (тобто, субтип А, що превалює в Україні, є найменш агресивним).

Тяжкі ускладнення, наприклад, деменція [468], є характерними в першу чергу для пацієнтів, інфікованих вірусами субтипу D. А ось у дослідженнях на моделях тварин більш виражену нейродегенеративну дію мали віруси субтипу В у порівнянні із С [469]. Іншим високо патогенним варіантом виявився рекомбінант CRF14_BG [470], що отримав широке розповсюдження в Іспанії.

Зазначимо, що на достовірність висновків таких досліджень завжди мають вплив інші медичні та навколomedичні фактори, такі як доступ до лікування, особливості харчування, особливості генетики людини.

Лише в одному порівняльному дослідженні, яке врахувало всі ці фактори і було проведено в Уганді – регіоні, що характеризується множинністю циркулюючих варіантів ВІЛ, знову найменш агресивним визнано ВІЛ-1

субтипу А [463]. Вірогідність швидкого зниження рівня СД4 лімфоцитів нижче 250 кл/мкл для цього субтипу склала лише 20%, в той час, як для інших варіантів цей показник коливався від 40 до 53%. Час до появи ознак СНІДу для субтипу А в середньому займав 8,05 років, для не-А-варіантів – від 5,80 до 6,49 років.

На момент появи високоактивних антиретровірусних засобів лікування хворих на ВІЛ-інфекцію про існування субтипів ВІЛ вже давно було відомо і знову постало питання щодо відмінностей між субтипами у відношенні ефективності лікування. Впровадження широкомасштабної терапії в країнах з максимальним поширенням ВІЛ-інфекції (Африка, Індія, Південна Америка), де, як відомо, превалюють не-В-субтипи ВІЛ, вимагало отримання інформації щодо ефективності АРВ-препаратів у відношенні не-В-субтипів; зі зростанням частки мігрантів в економічно розвинених країнах, це питання стало ще більш актуальним.

Всі попередні дослідження мали ретроспективний характер і в більшості випадків порівнювали між собою ефективність лікування при ВІЛ-1 В- та не-В-субтипів. Це з одного боку спрощувало аналіз, з іншого – нівелювало цінність отриманої інформації. Об'єм досліджень зазвичай не перевищував 300 пацієнтів, статистична потужність була обмеженою, в межах одного дослідження схеми лікування були однаковими, між дослідженнями - різними.

У якості показників ефективності терапії частіше за все застосовували тривалість зниження рівня ВН ВІЛ до невизначального (як основна мета лікування) та відсоток вірусологічних невдач (кількість випадків з недостатнім зниженням рівня ВН ВІЛ).

Підсумовуючи всі малочисельні дані подібних порівнянь, було зроблено висновок, що при всіх субтипах ВІЛ досягнення вірусологічної відповіді займає практично однаковий час [470, 471]. Щодо вірогідності зв'язку між вірусологічною неефективністю терапії та субтиповою приналежністю ВІЛ – тут дані істотно відрізнялися: за однією версією статистичних відмінностей не знайдено, в інших роботах [472] відсутність вірусологічної ефективності та

уповільнене відновлення CD4 лімфоцитів частіше спостерігалось у випадках зараження вірусом субтипу С. Водночас автори цих робіт підкреслювали неможливість перевірки рівня дотримання пацієнтами призначеного режиму лікування.

В роботі з Великобританії за участю 2116 пацієнтів [473], було використано диференційований підхід з окремим аналізом вірусів субтипів А, В, С, D і рекомбінантом CRF02_AG. Стандартна схема лікування включала Зидовудин, Ламівудин та Ефавіренз. Близько 90% пацієнтів досягли невизначального рівня ВН ВІЛ через 12 місяців лікування, при цьому у 18% з них в подальшому рівень ВН почав зростати, залежності між частотою невдач та генотипом вірусу не було. Збільшення числа CD4 лімфоцитів у всіх субтипів було однаковим.

У протиріччя з цими даними вступили результати ретроспективного порівняльного аналізу лікування 4729 пацієнтів, інфікованих вірусами субтипу В, і 539 з не-В-субтипами, також проведеного в Лондоні. Як виявили автори, відсутність вірусологічного ефекту істотно частіше зустрічалось при зараженні вірусом субтипу В, ніж у випадках інфікування не-В-субтипами [474], при цьому самий низький ризик відсутності вірусологічного ефекту був пов'язаний з субтипами А і CRF02_AG.

Всі наведені дослідження, як правило, не враховували особливостей схеми лікування і оцінювали його ефект в цілому; зазначалося лише, що в якості базових препаратів використовували стандартні схеми з НІЗТ. Проте в інших роботах з'явилися дані, що клас АРВ-препаратів також слід брати до уваги при порівнянні ефективності терапії. Наприклад, в роботах, виконаних у Ізраїлі в групі пацієнтів, які отримували Калетру (Лопінавір/ритонавір), відновлення числа CD4 лімфоцитів у пацієнтів, інфікованих вірусом субтипу В, відбувалося значно швидше, ніж при зараженні вірусом субтипу С [475]. Дослідження за участю сучасних АРВ-препаратів - Ралтегравір [476], Етравірін [477] і Дарунавір [478] у порівнянні зі «старим» препаратом Ефавіренз продемонстрували, що в будь-яких комбінаціях ці препарати дають

практично однакові результати в групах пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1 В- і не-В-субтипів [479] (дослідження, виконані в ході клінічних випробувань, були багатоцентровими і рандомізованими, тобто мали найвищу надійність результатів).

Таким чином, аналізуючи дані щодо ефективності АРТ у відношенні різних генетичних варіантів ВІЛ-1, ми знову стикаємося з суперечностями і недостатністю достовірних спостережень. Єдиним і вже класичним прикладом в цьому питанні залишається ВІЛ-2 і його «напружені відносини» з препаратами з класу ННІЗТ [480]. Відомо, що ці препарати практично повністю неефективні проти ВІЛ-2, і причина цього феномену пов'язана з особливостями структури активного центру ферменту [481], який перешкоджає його взаємодії ВІЛ з молекулами ННІЗТ.

З 2002 року в Україні запроваджено заходи зі зменшення шкоди щодо передачі ВІЛ (такі, як заміна голок та шприців, опіатна замісна терапія, інформування та консультивання тощо), які дозволили знизити ризик передачі ВІЛ серед ЛВІН. Зменшилася частка нововиявлених випадків інфікування, пов'язаних із вживанням наркотиків; і з 2010 року більше нових випадків ВІЛ-інфекції були пов'язані із сексуальним шляхом інфікування, ніж із парентеральною передачею. У 2012 році вперше в історії епідемії в Україні скоротилася кількість нових випадків ВІЛ-інфекції, що було підтвердженням стабілізації епідеміологічної ситуації [42, 43].

Проте на початку 2014 року ця епідеміологічна рівновага була порушена анексією Кримського півострова та початком військового конфлікту на сході України. Під час конфлікту якість надання медичних послуг суттєво зменшилася. Захворюваність на ВІЛ зросла на 15-54% у деяких районах, які зазнали війни. Конфлікт спричинив масову внутрішню міграцію людей: з 2014 року понад 1,7 мільйона осіб стали ВПО в Україні. Поширеність ВІЛ у загальній популяції складала більше 0,5%, що свідчило про те, що близько 8000 ВПО можуть бути ВІЛ-інфікованими. Однак тільки 1153 ВІЛ-позитивних ВПО на початку 2017 року зареєструвалися в центрах СНІДу на нових місцях

проживання. У той же час ВПО не охоплені належним чином наглядом за ВІЛ [482-490].

Філогеографічні дослідження, проведені нами, показали, що нинішній конфлікт у регіонах Східної України може збільшити експорт резистентних форм ВІЛ з регіонів, постраждалих від війни, до інших частин країни. На основі генетичних послідовностей вірусу встановлено, що ВІЛ-інфіковані пацієнти мігрують зі східного регіону України (Донецької та Луганської областей) до центрального та південного, в місця з найбільшою поширеністю ризикованих сексуальних практик серед ЛВІН (до центрального та південного регіонів, зокрема до м. Києва та м. Одеси). А ось в Криму та в західному регіоні навпаки міграційних подій спостерігається дуже мало (<1% в кожному). Відбувається перерозподіл раніше існуючих випадків ВІЛ-інфекції всередині країни, а не нова хвиля епідемії. Підтвердженням вказаного є те, що пацієнти, включені в наше дослідження, були інфіковані за кілька років до обстеження на наявність мутацій резистентності ВІЛ, мали кількість CD4 <350 кл/мкл та знаходилися на 3-й або 4-й клінічних стадіях ВІЛ-інфекції. Всі вони мали досвід прийому АРТ та були обстежені на резистентність ВІЛ до АРВ-препаратів через вірусологічну неефективність лікування, що свідчить про давність інфікування ВІЛ.

Пацієнти, яким довелося мігрувати внаслідок військового конфлікту, найчастіше порушують режим прийому ліків або взагалі відмовляються від лікування. При порушеннях режиму прийому схем АРТ з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази, які в даний час використовуються в Україні для більшості режимів лікування першого ряду, мутації можуть формуватися дуже швидко (протягом декількох тижнів). Це необхідно враховувати при медичному супроводі ВІЛ-інфікованих ВПО.

Отримані нами результати показали, що поширення резистентних форм вірусу корелює з деякими ризикованими сексуальними практиками, які притаманні ЛВІН. Дані біоповедінкових досліджень в Україні відображають лише ситуацію у містах, оскільки вони проводяться тільки в обласних центрах

і не проводяться у селах. Тим не менш, ці дані можна екстраполювати на всю когорту ЛВІН, оскільки епідемія ВІЛ-інфекції в Україні значною мірою урбанізована: у 2013 році 77% всіх випадків ВІЛ-інфекції було зареєстровано серед міського населення. Домінування статевої передачі ВІЛ в Україні, яка зростає з кожним роком [491], можна пояснити поведінкою, що поширена в групі ЛВІН. Це широко розповсюджений сценарій у країнах Східної Європи: ВІЛ спочатку переважає серед ЛВІН, а потім переходить до загального населення через небезпечні сексуальні практики [492-494]. Війна та внутрішня міграція людей до регіонів з більш високим ризиком сексуальної поведінки серед ЛВІН можуть мати каталітичний вплив і створювати сприятливе середовище для генералізації епідемії ВІЛ/СНІДу в Україні.

Пріоритетом повинно бути забезпечення стабільних послуг з профілактики та лікування в регіонах, де все це порушується через збройний конфлікт [495, 496]. Проте підкреслюємо необхідність термінових профілактичних заходів і в інших частинах країни. Проактивна інтеграція до рутинного тестування на ВІЛ людей, які переїхали внаслідок війни, або які часто подорожують до зони війни, повинна стати компонентом профілактики ВІЛ. Ми вважаємо, що існує необхідність постійного моніторингу впливу війни на поширеність ВІЛ в Україні як на національному, так і регіональному рівнях.

Основною метою АРТ є пригнічення реплікації ВІЛ протягом якомога довшого терміну. Комбінована АРТ полягає в одночасному застосуванні декількох інгібіторів ферментів вірусу, що забезпечують його реплікацію. Одним з основних показників ефективності лікування є рівень ВН ВІЛ, який в разі успіху терапії стає невизначальним, тобто знижується нижче порога чутливості тест-системи (<20-50 копій РНК/мл). Збереження невизначального рівня ВН ВІЛ попереджає прогресію захворювання, мінімізує ризик подальшого поширення інфекції, знижує ймовірність виникнення медикаментозно-стійких варіантів вірусу. При дотриманні режиму прийому препаратів терапія в більшості випадків виявляється успішною. Тим не менш,

не завжди АРТ зупиняє або повністю пригнічує реплікацію ВІЛ. Однією з найбільш поширених причин недостатньої ефективності лікування, що приводить до підвищення ВН ВІЛ, є виникнення та накопичення мутацій резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів.

Очевидно, що особливості послідовностей геномів ВІЛ-1 різних субтипів не можуть не позначитися на характері мутацій резистентності, ймовірності та частоті їх появи, а також інтерпретації результатів генотипування ВІЛ [497-500]. Так, мутації K103N і Y181C забезпечують стійкість до ННІЗТ у субтипів В і С, при цьому K103N утворюється у 40% вірусів субтипу В і у 29% субтипу С, а мутація Y181C - в 23 і 12% випадків відповідно [498].

В окремих дослідженнях [501] було показано, що частота виникнення первинних (переданих) мутацій у пацієнтів з субтипом В (9,4%) була вище майже в 2 рази, ніж у пацієнтів з субтипом А (варіанти IDU-A) (5%).

Медикаментозно-стійкі форми ВІЛ можуть поширюватися всіма доступними вірусу шляхами, зокрема: через статеві контакти, внутрішньовенно, вертикальним шляхом від матері до дитини. Як правило, це відбувається за умови високого рівня ВН ВІЛ у людини, яка стає «донором» вірусу.

Формування стійких до антиретровірусних препаратів форм ВІЛ, створює вагомі обмеження при проведенні АРТ, безпосередньо впливаючи на її ефективність. Призначення терапії завжди пов'язано з ризиком не отримати адекватної клінічної та вірусологічної відповіді, створити передумови для розвитку небажаних побічних ефектів, сприяти прогресуванню ВІЛ-інфекції.

На території України комбіновані схеми АРТ почали застосовувати з 90-х років, проте загальнодоступною на всій території країни терапія стала з 2004р.

На сьогодні для специфічної високоактивної антиретровірусної терапії в Україні застосовують препарати класів: нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ), нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ), інгібітори протеази (ІП), інгібітори інтегрази (ІНІ). Комбінована терапія значно зменшує ризик передачі ВІЛ, захворюваність та смертність від

ВІЛ, але, в свою чергу, може індукувати розвиток резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів.

Якщо відбувається зараження неінфікованої людини стійким штамом ВІЛ – в цьому випадку мова йде про первинну (або передану) резистентність ВІЛ. Резистентність ВІЛ називається набутою, якщо МР виникають під дією АРВП на тлі лікування.

Високий рівень розповсюдженості первинної резистентності ВІЛ спостерігається переважно у тих країнах, де переважає ВІЛ-1 субтипу В: у Великобританії (14%), Франції (9%), США (8–10%). У зв'язку з цим, в перерахованих країнах рекомендується проводити генотипування ВІЛ до початку лікування з метою вибору максимально ефективної схеми АРТ першого ряду. В Україні переважає ВІЛ-1 субтипу А - менш агресивний (у порівнянні із субтипом В) з точки зору активності формування резистентних форм та передачі їх від однієї людини до іншої.

Рівень первинної резистентності ВІЛ в нашій країні, за результатами останніх досліджень, був низьким та не перевищував 5%. Проте із розширенням масштабів АРТ в країні, а також збільшенням кількості та ареолу поширення субтипу В, з'являється необхідність у такому моніторингу.

У минулі роки на теренах України мали місце факти, які певним чином підвищували ризик розвитку стійкості ВІЛ до лікарських засобів, а саме: частина хворих лікувалися одним або двома АРВ-препаратами (тобто мали місце моно- та бітерапія), були зафіксовані перебої у постачанні ліків, відсутність моніторингу вірусологічної ефективності терапії, не приділялось належної уваги формуванню прихильності пацієнтів до лікування, що призводило до переривання терапії.

Частота виникнення мутацій резистентності ВІЛ-1 залежить від тривалості застосування АРТ в конкретному регіоні, кількості ВІЛ-позитивних осіб, які отримують терапію, стандартизації схем терапії в країні, ефективності профілактичних програм.

Зазвичай для виявлення первинної (переданої) резистентності ВІЛ формується цільова група з нещодавно інфікованих осіб. Формування такої групи викликає певні труднощі, оскільки ідентифікація нещодавнього інфікування потребує застосування спеціальних діагностичних тестів. До недавнього часу доступу до таких тестів не було. Тому досить часто в минулі роки головною умовою досліджень щодо первинної резистентності ВІЛ було відсутність терапії в анамнезі пацієнта, а не давність інфікування.

В Україні дослідження первинної резистентності ВІЛ проводилися двічі, в окремих регіонах країни.

Так, в 2007 році вперше в Україні нами були проведені дослідження щодо визначення мутацій резистентності ВІЛ в зразках крові нещодавно інфікованих пацієнтів.

Для визначення рівня передачі резистентних форм ВІЛ були відібрані 2 регіони України - Одеська область та м. Київ, де терапія одним або двома АРВ-препаратами у невеликої кількості пацієнтів застосовувалась з середини 90-х років.

При тестуванні генетичного матеріалу вірусів з 64 зразків було виявлено один зразок крові (1,6%) з мутацією резистентності ВІЛ V75M (первинна або основна мутація до класу препаратів НІЗТ).

Отримані дані дозволили зробити висновок, що в цих двох регіонах України відбувається поширення резистентних форм вірусу, проте його рівень був низьким (<5%).

При низькому рівні поширення первинної резистентності ВІЛ (<5%) рекомендується 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 знаходиться в межах від 5% до 10%, проводиться критичний огляд можливих джерел передачі резистентних форм 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 10% - обговорюється можливість індивідуального тестування щодо резистентності ВІЛ у пацієнтів до початку АРТ. Тобто тоді виникає потреба в обов'язковому генотипуванні ВІЛ перед призначенням стартової схеми АРТ кожному пацієнту. Для цього вносяться пропозиції до змін у плануванні державного бюджету на закупівлю реагентів та витратних матеріалів для генотипування ВІЛ. Також розглядається можливість заміни препаратів класу ННІЗТ на препарати класу ІІ у схемах АРТ першого ряду.

В 2009 році нами були організовані наступні дослідження з вивчення первинної резистентності ВІЛ, з розширенням географії до чотирьох регіонів, а саме: в Донецькій, Херсонській областях та містах Одесі і Києві. Ці дослідження показали, що в Донецькій області та місті Одесі рівень первинної резистентності ВІЛ до всіх трьох класів препаратів був низьким (менше 5%), по Херсонському регіону та м. Києву остаточний зробити висновок не вдалося з-за відсутності достатньої кількості придатних для аналізу зразків крові, проте отримані дані дозволили встановити, що в м. Києві рівень первинної резистентності ВІЛ до НІЗТ та ННІЗТ перевищує 5%.

У минулі роки на теренах України мали місце факти, які певним чином підвищували ризик розвитку стійкості ВІЛ до лікарських засобів: частина хворих лікувалися одним або двома АРВ-препаратами (моно- та бітерапія), були зафіксовані перебої у постачанні ліків, відсутність моніторингу вірусологічної ефективності терапії, не приділялось належної уваги формуванню прихильності пацієнтів до лікування, що призводило до переривання терапії.

Найчастіше ВІЛ формує мутації резистентності до препаратів груп ННІЗТ та НІЗТ [502].

Стійкість ВІЛ формується при субоптимальних концентраціях антиретровірусних препаратів у крові пацієнта, коли не вдається повністю пригнітити реплікацію вірусу. Причини, що призводять до субоптимальної концентрації, відомі, серед них виділяють 4 основних [503]:

- 1) Фактор вірусу: біологічні властивості ВІЛ (швидкість реплікації, здатність вірусу змінювати свою реплікацію (фітнес) під впливом мутацій резистентності, вірогідність передачі стійкого варіанту вірусу іншій людині);
- 2) Фактор препарату: властивості лікарського засобу, що входить до складу схеми АРТ (ступінь противірусної активності, токсичність, метаболізм, взаємодії між ліками (антагонізм, синергізм ліків тощо), генетичний поріг до резистентності);
- 3) Фактор пацієнта: стадія ВІЛ-інфекції, імунний статус, наявність досвіду прийому АРТ, ступінь прихильності пацієнта до терапії.
- 4) Фактор, пов'язаний з якістю надання АРТ.

Як показує практика, найчастіше причиною зниженої концентрації препаратів в крові є недостатня прихильність пацієнта до терапії [504, 505]. Невиконання призначень лікаря або порушення режиму прийому АРТ протягом лише кількох тижнів може вже призвести до втрати ефективності терапії, відбору варіантів вірусу, стійких не тільки до даної комбінації препаратів, проте й до інших АРВП (перехресна резистентність) [504-510].

На сьогодні існує безліч визначень терміну «прихильність до лікування», з яких досить прийнятним ми вважаємо наступне: «Прихильність до терапії визначається як відповідність поведінки пацієнта рекомендаціям лікаря, включаючи дотримання режиму прийому препаратів, дієти і/або зміну способу життя»[511]. Трактуювання цього поняття має на увазі лікування не тільки ВІЛ-інфекції, а і туберкульозу, наркоманії, алкоголізму, психічних розладів, захворювань печінки і серцево-судинної системи, а також інших станів, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією.

ВІЛ-інфекція – важка інфекційна хвороба, що може впливати на психіку пацієнта. Будь-яку хворобу можна розцінювати, як втрату здоров'я, що

призводить до певних наслідків: страх за життя і здоров'я, тривога від можливості зараження близьких, сором через діагноз «ВІЛ-інфекція», фінансові обмеження у зв'язку із витратами на лікування супутньої патології, транспортними витратами на дорогу до медзакладів, загроза втрати планів на майбутнє, обмеження соціальної активності, необхідність пожиттєвого лікування, яке часто має побічні дії, переживання стресу через реакцію оточуючих на діагноз «СНІД».

Кожна людина має різні психосоціальні резерви та стратегії, щоб впоратися із фактом встановлення їй діагнозу «ВІЛ-інфекція». Соціально благополучні пацієнти, які мають сім'ю, роботу, хороші умови проживання і роками налагоджене стабільне життя, володіють більшою кількістю ресурсів для формування достатнього рівня мотивації на подовження життя. Проте серед пацієнтів є соціально дезадаптовані хворі (безпритульні, особи, які нещодавно звільнилися із місць позбавлення волі, безробітні, ЛВІН, особи, які вживають алкоголь тощо), які ще до встановлення діагнозу мали ряд психосоціальних особливостей, що не давало їм змоги адаптуватися та мати можливість впоратися із хворобою. Це люди з негативним життєвим досвідом, часто зневірені і в житті, і в людях. Їхня поведінка часто виражає низький рівень мотивації на лікування. За певних обставин вони прагнуть до лікування у стаціонарі, проте з легкістю покидають його, щойно їх інтереси й звички вступають у протиріччя із режимом перебування у лікарні.

Прихильність до лікування набуває особливого значення в тих випадках, коли діагноз ВІЛ-інфекції ставиться на відносно пізніх стадіях, якщо спостерігається значне зменшення кількості CD4-лімфоцитів або є ВІЛ-асоційовані та навіть СНІД-маркерні захворювання. Багато ВІЛ-інфікованих людей роками живуть, не знаючи про свою інфекцію. В 2016 році в країнах Східної Європи постановка діагнозу на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції мала місце у 51% пацієнтів [512].

Проблема виявлення ВІЛ-інфекції на пізніх стадіях хвороби стосується й України. Так, в 2017 році з вперше встановленим діагнозом у III-IV клінічних стадіях звернулася до закладів охорони здоров'я майже половина осіб.

Для оцінки прихильності пацієнтів до АРТ в даний час використовуються різні методики. Найбільш простим методом контролю є аналіз інформації, отриманої від самого пацієнта (заповнений графік прийому ліків, щоденник, копії документів на отримання препаратів тощо), проте в цьому випадку важко розраховувати на об'єктивність таких даних. Підрахунок отриманих препаратів є простим методом контролю, але існує висока ймовірність того, що хворий прийняв не всі таблетки. Результати контрольного вимірювання концентрації ліків в крові або сечі переконливо доводять фактичний прийом пацієнтом препаратів, проте такий контроль є складним, вимагає значних додаткових витрат і не дає інформації про регулярність прийому препаратів. Сучасні електронні пристрої для щоденного моніторингу процесу відкриття пацієнтом упаковки з ліками, є високо вартісними, технічно проблемними і не гарантують, що хворий дійсно вжив усі дози ліків, які він дістав з упаковки [513].

В даний час, відповідно до новітніх рекомендацій ВООЗ, золотим стандартом для контролю дотримання пацієнтами режиму АРВТ і підтвердження ефективності терапії залишається моніторинг вірусного навантаження ВІЛ [514].

У випадку з ВІЛ-інфекцією неможливо досягти повної ерадикації етіологічного агенту і поняття «антиретровірусна терапія» означає постійний (пожиттєвий) прийом пацієнтом призначених лікарем препаратів у відповідних дозах і за певною схемою лікування. У той же час, порушення встановленого режиму лікування (пропуск доз, припинення прийому ліків, застосування лікарських засобів, що мають фармакологічну несумісність з АРВ-препаратами) порівняно швидко призводить до негативних змін, перш за все, до розвитку мутацій ВІЛ, пов'язаних з медикаментозною стійкістю. Результатом цього є несприятливі наслідки: відновлення реплікації ВІЛ,

посилення імунодефіциту, поява опортуністичних інфекцій та онкозахворювань, прогресування хвороби, що в кінцевому рахунку може привести до летального виходу. Недостатня прихильність до АРТ призводить до відновлення інфекційного потенціалу, коли з епідеміологічної точки зору пацієнти знову стають джерелом інфекції з можливістю передачі первинно стійких (резистентних до АРТ) форм вірусу [515]. Дуже важливим є те, що всупереч поширеній думці, мутації рідко утворюються у випадках низької прихильності (такою вважається рівень менше 70% для схеми з трьох препаратів). Найбільш небезпечним з точки зору ймовірності формування резистентних вірусів є інтервал прихильності від 70 до 95%. Висока (понад 95%) прихильність, як правило, забезпечує захист пацієнта від резистентності ВІЛ [516-518].

За останнє десятиліття в лікуванні ВІЛ-інфекції досягнуті величезні успіхи, що пов'язано з удосконаленням препаратів, що існували раніше, появою великої кількості нових ліків і методів їх застосування, селекцією найбільш ефективних комбінацій препаратів.

Антиретровірусні препарати мають різний генетичний бар'єр, що визначається кількістю мутацій, необхідних для формування резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів.

До препаратів з низьким генетичним бар'єром відносяться ті, до яких резистентність може викликати одна єдина точкова мутація в геномі ВІЛ. Це:

- НІЗТ – Ламівудин та Емтрицитабін;
- ННІЗТ першого покоління – Ефавіренз та Невірапін.;
- інгібітор злиття – Енфувіртид;
- інгібітор протеази – Нелфінавір.

Препарати з помірним генетичним бар'єром потребують декілька мутацій для формування резистентності ВІЛ. До них відносяться НІЗТ: аналоги Тимідину, Абакавір, Тенофовір.

Високий генетичний бар'єр вимагає значну кількість (мінімум три) основних мутацій резистентності ВІЛ для того, щоб вірус втратив до них

чутливість. До таких препаратів відносяться бустовані Ритонавіром інгібітори протеази, такі як Дарунавір/Ритонавір, Лопінавір/Ритонавір. На тлі прийому цих препаратів розвиток множинного набору мутацій відбувається послідовно та займає досить довгий час (мінімум рік).

Безпека ліків, зручність їх прийому, можливість поєднання з іншими препаратами відіграють вирішальну роль у збереженні високої прихильності пацієнта до АРТ протягом багатьох років, що є обов'язковою умовою для досягнення тривалої ефективності терапії. Проведене опитування 289 людей, які живуть з ВІЛ, показало, що велика кількість таблеток (67% від кількості опитаних) та побічні ефекти (61% опитаних) є основними труднощами для пацієнтів у дотриманні режиму АРТ [519]. В 45% випадків причини низької прихильності до АРТ полягали у самій АРТ [520]. Дані досліджень В.Г. Канестрі (2015) (467 хворих; 264 отримували ННІЗТ, 203 – ІП, 385 – AZT, 82 – інші НІЗТ), продемонстрували, що частка ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які мали клінічні ознаки небажаних явищ в перші 6 місяців лікування, складала 41,8% [521]. До кінця першого року частота небажаних явищ знизилася до 11,1%, але тільки серед тих пацієнтів, які залишилися на терапії [521]. І в минулі роки, і на сьогоднішній день розвиток побічних ефектів на тлі АРТ є основною причиною заміни АРТ чи відмови від терапії. Аналіз даних когорти з 932 ВІЛ-інфікованих осіб з Великобританії встановив, що з-за токсичності препаратів 49% хворих замінили схему терапії. Дослідження ATLIS показало, що 57,4% пацієнтів перервали прийом препаратів з-за побічних ефектів [522]. Опитування людей, які живуть з ВІЛ та приймають АРТ, допомогли розкрити значні прогалини у діалозі між лікуючим лікарем і пацієнтом, що негативно впливало на довгострокові результати лікування: 25% пацієнтів ніколи не обговорювали зі своїм лікарем побічні ефекти АРТ; більше чверті пацієнтів очікували, поки побічні ефекти стануть нестерпними або призведуть до вагомих фізичних обмежень, перш ніж розповісти про них лікареві. [523, 524].

Результати тестування на резистентність досить складно інтерпретувати. Сучасні методи дослідження мутацій резистентності дозволяють виявити

стійкість вірусу до препаратів, які пацієнт отримував на момент тестування або закінчив приймати не більш ніж за 4 тижні до проведення тестування, оскільки популяція вірусу «дикого типу» здатна відновитися протягом вказаного періоду.

Після припинення прийому АРТ мутації резистентності виявляються протягом деякого часу від моменту прийому останньої дози препарату. Так, мутація резистентності M184V та деякі мутації резистентності до інгібіторів протеази після відміни препаратів досить швидко переходять у так званий «мінорний» стан (їх кількість значно зменшується та не перевищує 20% у вірусній популяції, завдяки чому їх неможливо виявити стандартними методами, хоча мутації закріплюються в геномі вірусу позитивно). Передбачається, що якщо провести тестування на резистентність ВІЛ в перші 4 тижні після відміни АРТ, можна стандартними методами встигнути виявити їх присутність. Разом з тим, окремі мутації, наприклад, K103N, можуть виявлятися значно довше – через 9-12 місяців після відміни терапії і навіть пізніше (в деяких випадках – через кілька років) [525-527].

Для встановлення характеру та частоти формування набутої резистентності ВІЛ, ми провели аналіз спектру мутацій резистентності ВІЛ у дорослих пацієнтів з вірусологічною неефективністю терапії, які нетривалий час (протягом лише 6 місяців) отримували АРТ.

В більшості зразків крові було виявлено мутацію резистентності M184V, яка в гені зворотної транскриптази найчастіше з'являється першою та закріплюється на тлі недостатньої вірусологічної відповіді на більшість схем, що складаються з НІЗТ – ЗТС та FTC (чутливість вірусу до цих препаратів знижується більш ніж у 100 разів). Мутація M184V дещо знижує чутливість вірусу й до АВС і ddI (таке зниження не має клінічного значення за відсутності інших мутацій резистентності).

Разом з тим, деякі властивості мутації M184V є навіть корисними і в ряді випадків обумовлюють доцільність збереження цієї мутації на домінуючому рівні.

Зокрема, мутація M184V:

- значно підвищує чутливість вірусу до AZT, d4T, TDF;
- завжди уповільнює процес виникнення та накопичення мутацій резистентності до аналогів Тимідину (MPAT);
- знижує життєздатність ВІЛ (тому додавання препаратів ЗТС або FTC до, так званих, схем «порятунку», посилює вірусологічну відповідь на терапію);
- зменшує вірогідність подальшого поширення ВІЛ-інфекції (підтвердженням даної гіпотези є той факт, що мутація M184V зустрічається досить не часто серед штамів ВІЛ, виділених від нещодавно інфікованих пацієнтів (частіше вона визначається у зразках крові пацієнтів, які отримують АРТ (як прояв недостатньої вірусологічної відповіді на терапію) [525, 526].

Враховуючи все вище сказане, ЗТС або FTC, як правило, залишають у складі схем АРТ, не зважаючи на наявність мутації резистентності M184V для того, щоб за рахунок зниження життєздатності вірусу знизити рівень ВН ВІЛ у пацієнта.

Ще одна мутація – K65R – викликає резистентність середнього рівня до ABC, ddI, ЗТС, FTC, низького рівня – до d4T. Проте мутація K65R, як і M184V, також володіє корисними властивостями, оскільки знижує життєздатність вірусу та призводить до гіперчутливості до AZT. Комбінація мутацій M184MV та K65R пригнічує реплікацію ВІЛ на 80%, що супроводжується істотним зниженням рівня ВН ВІЛ у пацієнта за умови, що він дотримується режиму прийому АРВ-препаратів [527].

Привернув увагу той факт, що не зважаючи на наявність мутацій резистентності ВІЛ M184V та/або K65R майже всі обстежені нами пацієнти мали високий рівень ВН ВІЛ. Таке вірусне навантаження зазвичай має місце у випадках, якщо реплікація вірусу не пригнічена дією АРВ-препаратів, коли вірус є «диким». Якщо ж пацієнт приймає терапію і має мутації резистентності M184V та/або K65R, рівень ВН ВІЛ в нього повинен бути низьким та не перевищувати 10 тис. РНК-копій/мл.

Детальний аналіз отриманих нами результатів допоміг встановити, що в більшості випадків причиною високого рівня ВІЛ у наших пацієнтів була наявність вказаних мутацій резистентності ВІЛ, а недостатня прихильність до лікування (активне порушення ними режиму прийому АРТ або взагалі самовільне припинення терапії), що є проблемою для України.

Аналіз отриманих нами даних дозволив зробити висновок, що через 6 місяців АРТ (тобто при нетривалому лікуванні) причиною вірусологічної неефективності лікування найчастіше стає формування резистентності вірусу до ННІЗТ.

Зі збільшенням тривалості лікування (через 12 місяців АРТ), на тлі збереження набору мутацій до ННІЗТ (частота виявлення перевищує 94%), збільшується й кількість мутацій резистентності ВІЛ до НІЗТ, зокрема до аналогів Тимідину.

До препаратів класу ІІ частота формування МР ВІЛ залишається відносно низькою та коливається від поодиноких випадків (при нетривалому застосуванні АРВ-препаратів) до $(23,68 \pm 6,89)\%$ (при прийомі АРТ більше 3-х років).

Нами встановлено, що кількість схем в анамнезі пацієнта не впливає суттєво на стійкість ВІЛ до АРВ-препаратів. Визначальним фактором є клас АРВ-препаратів: за нашими даними частота формування МР ВІЛ до препаратів з низьким генетичним бар'єром (ННІЗТ) дорівнювала $(98,04 \pm 0,64)\%$, до ІІ – в 4,5 рази нижче $(20,83 \pm 4,79)\%$.

На сьогоднішній день середня частота формування набутої (що формується на тлі прийому АРВ-препаратів) резистентності ВІЛ серед дорослих осіб в Україні складає 6,0%. При цьому мутації резистентності ВІЛ до препаратів з низьким генетичним бар'єром (таких як ННІЗТ) стають причиною вірусологічної неефективності лікування в 5,3% випадках; мутації резистентності ВІЛ до ІІ (препаратів з високим генетичним бар'єром) – в 1,1% випадках (тобто в 5 разів рідше).

Серед мутацій резистентності ВІЛ до ННІЗТ найбільш поширеними були G190S (62,1%); K101E (37,1%); Y181C (30,3%). Значимі мутації у нуклеотидній послідовності ВІЛ, що кодує протеазу, зустрічалися значно рідше, ніж у нуклеотидній послідовності, що кодує зворотну транскриптазу. Серед МР ВІЛ до ІІІ переважали M46I/L/M (22,2%); V82A/F/S/V (22,2%); I54V (9,7%). Що стосується мутацій резистентності ВІЛ до НІЗТ, то найчастіше зустрічалися M184V (53,8%), K65R (31,1%), D67N (18,1%), T215F (13,3%), K70R (13,3%).

Таким чином, серед українських ВІЛ-позитивних дорослих пацієнтів з неефективністю АРТ найбільш розповсюджені мутації резистентності ВІЛ до Ефавірензу і Невірапіну (G190S – 62,1%), а також до Ламівудину і Емтрицитабіну (M184V – 53,8%).

Соціально-поведінкова характеристика дорослих пацієнтів, які мали мутації резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів, виглядала так: частіше це чоловіки (59,70±2,25)%, у віці 35,8±4,1 років, які знаходилися на схемі лікування, що складалася з 2 НІЗТ + 1 ННІЗТ та мали мутації резистентності ВІЛ в 190, 184, 65, 101 позиціях гену зворотної транскриптази. Тривалість терапії та кількість замінь схем лікування суттєвого впливу на частоту формування мутацій резистентності ВІЛ не мали. Вагомим фактором був генетичний бар'єр АРВ-препаратів: чим вище генетичний бар'єр до резистентності ВІЛ, тим нижче ризик формування мутацій резистентності ВІЛ.

Відомо, що у дітей, які заразилися ВІЛ-інфекцією від матерів в пре-, інтра- або постнатальному періоді, розвиток СНІДу протікає швидше, ніж у ВІЛ-позитивних дорослих. При цьому показано більш активне зниження CD4-лімфоцитів і підвищення рівня ВН ВІЛ в плазмі крові [367]. Діти, інфіковані ВІЛ-1 вертикальним шляхом, стикаються з високим ризиком смерті через активний розвиток СНІДу і без застосування АРТ більше половини таких дітей помирає у віці до трьох років [368, 369].

Введення антиретровірусної терапії значно поліпшило прогноз і для ВІЛ-інфікованих дітей, переводячи ВІЛ-інфекцію з категорії хвороб, що загрожують життю, в категорію хронічних захворювань. Проте питання резистентності ВІЛ є актуальним й для дітей. Одним з небезпечних для дітей факторів є проживання в соціально неблагополучних сім'ях, де один або обидва батьків можуть бути колишніми або активними споживачами ін'єкційних наркотичних речовин, що позначається на прихильності терапії не тільки самих батьків, але і залежних від них дітей. Так, наприклад, відомо, що на побутовому рівні партнери-чоловіки мають вагомий вплив на використання жінками медичних послуг, на їхнє прийняття консультування і тестування на ВІЛ, прихильність до терапії (як самої жінки, так і дитини) [370]. Крім того, на сьогоднішній день збільшується ризик передачі від матері до дитини резистентних форм вірусу [371].

Для вивчення різних аспектів проблеми набутої резистентності ВІЛ у дітей, нами було проаналізовано зразки крові дітей, які отримували АРТ, проте не мали вірусологічної ефективності терапії. Загалом до групи дослідження увійшли 195 дітей, із зразків крові яких були отримані нуклеотидні послідовності ВІЛ-1 гену *pol*. Діти були у віці від 1 до 17 років. Більшість складала хлопці (n=114; 58,5%).

Діти знаходилися на терапії протягом від 1,5 до 16 років, середня тривалість АРТ становила 4,8 років. Рівень ВН ВІЛ у дітей коливався у діапазоні від 2136 до 834414 РНК-копій/мл плазми крові, середнє значення дорівнювало 109172 РНК-копій/мл. Усі діти отримували схеми АРТ, що склалися з 2-х НІЗТ (основа) та 1-го ННІЗТ (ключовий компонент) або 2-х НІЗТ (основа) + 1 ІІ (ключовий компонент).

Найчастіше (76,4%) дітям призначалися схеми на основі AZT/3ТС (НІЗТ). Як ключовий компонент застосовували: Lpv/rtv (41,6%), EFV (34,7%), NVP (19,4%) NFV (2,7%).

Результати проведених нами молекулярно-генетичних досліджень з секвенування геному ВІЛ дозволили встановити, що серед МР ВІЛ до НІЗТ

найчастіше виявлялася M184V (55,6%), до ННІЗТ - G190S (16,7%), Y181C (12,5%), K103N (11,1%), до ІІІ – у поодиноких випадках: M46I (4,2%), I54V (2,8%), V82A (2,8%).

Для мінімізації впливу замін режимів АРТ на ризик формування МР ВІЛ нами було відібрано нуклеотидні послідовності геному ВІЛ-1, отримані при тестуванні зразків крові 108 дітей, які мали в анамнезі тільки одну схему лікування.

Як і у випадку з дорослими пацієнтами, прийом препаратів з низьким генетичним бар'єром (ННІЗТ) у дітей супроводжувався формуванням МР ВІЛ до НІЗТ значно частіше, ніж прийом препаратів класу ІІІ з високим генетичним бар'єром. Так, у дітей частота виявлення МР M184V на тлі прийому ННІЗТ складала 70,6%, в той час, як на тлі прийому ІІІ ця мутація виявлялася майже вдвічі рідше – в 38,1%. Аналогічна ситуація з мутаціями K70R та Y155F.

У цілому у дітей МР ВІЛ до ННІЗТ стали причиною вірусологічної неефективності лікування в 1,5% випадків; до ІІІ – в 0,24% випадків (це достовірно ($p < 0,05$) рідше в порівнянні з дорослими пацієнтами, що може бути пояснено тим, що більшість дітей розпочинають АРТ із препаратів класу ІІІ із високим генетичним бар'єром).

У субтиповій структурі популяції ВІЛ у дітей, як і в дорослих, переважав ВІЛ-1 субтипу А (91,3%), субтип В виявлено в 8,7% випадків.

Загалом відзначимо, що з 195 дітей групи дослідження, у 70 (35,9%) не виявлено жодної мутації резистентності ВІЛ, що вказувало на те, що причиною вірусологічної неефективності лікування було порушення режиму прийому препаратів з боку батьків маленьких пацієнтів. У 48 (68,6%) випадках ці порушення зафіксовані в групі дітей віком від 4 до 10 років. Це той вік, коли дитина повністю залежить від прихильності батьків до лікування. Тобто, недостатня прихильність до АРТ в нашій країні залишається значною проблемою програм надання АРТ як дорослим пацієнтам, так і дітям.

Проаналізовано фактори, що також можуть мати вплив на формування резистентності ВІЛ. Було зібрано та проаналізовано індикатори раннього попередження резистентності ВІЛ (РПІ) – спеціальні електронні таблиці у форматі Excel, розроблені ВООЗ, які дозволяють оцінити якість надання послуг з АРТ з точки зору ризику формування резистентності ВІЛ. Кожний РПІ має цільовий показник, якого необхідно досягти.

Нами було впроваджено збір та аналіз РПІ в усіх ЗОЗ, що надають медичну допомогу ВІЛ-інфікованим пацієнтам. Останній збір даних відбувся у 2019 р. в 25 центрах профілактики і боротьби зі СНІДом. Цільовою групою стали дорослі ВІЛ-інфіковані пацієнти, які з 01 січня 2017 р. розпочали АРТ (когорта 2017 р.) та не менше 15 місяців знаходилися на лікуванні.

Встановлено, що на сьогоднішній день в окремих ЗОЗ (16%) спостерігається дефіцит деяких АРВП; в 52% ЗОЗ значна кількість пацієнтів (від 21 до 73%) не досягає вірусологічної ефективності лікування (рівня ВН ВІЛ менше 1000 РНК-копій/мл); в кожному третьому (32%) ЗОЗ виявлено проблеми з своєчасною заміною неефективних схем лікування. Дефіцит окремих АРВП, відсутність своєчасного обстеження на рівень ВН ВІЛ та проблеми з заміною неефективних схем АРТ сприяють зниженню прихильності пацієнтів до лікування.

Моніторинг РПІ є важливим елементом національної стратегії моніторингу резистентності ВІЛ в Україні, оскільки дозволяє виявити недоліки існуючих програм АРТ як на рівні окремих закладів, так і на національному рівні. Встановлено, що процес прогнозування потреб у антиретровірусних препаратах потребує удосконалення, оскільки в закладах продовжують реєструватися випадки дефіциту АРВП. Серед недоліків, які негативно впливають на ефективність програм АРТ, можна назвати низьку продуктивність (недосягнення цільових показників) більшості ЗОЗ з утримання пацієнтів на лікуванні, охоплення тестуванням на рівень ВН ВІЛ, отримання вірусологічної ефективності АРТ.

Країна повинна приділяти пріоритетну увагу налагодженню безперебійності поставок АРВП та моніторингу вірусологічної ефективності антиретровірусного лікування ВІЛ-позитивних пацієнтів шляхом покращення існуючих практик закупівлі лікарських засобів для лікування та реагентів для проведення досліджень з визначення рівня ВН ВІЛ. З метою досягнення загальних цілей щодо реалізації державної політики у сфері охорони громадського здоров'я в Україні необхідними є забезпечення також сталого розвитку, підтримки, постійного удосконалення та розвитку ЗОЗ, що працюють у сфері ВІЛ/СНІДу, їх можливостей, потужності, робочої сили та ресурсів.

Проведений аналіз дозволив нам виявити наступні проблеми.

У минулі роки на теренах України мали місце факти, які певним чином підвищували ризик розвитку стійкості ВІЛ до лікарських засобів, проте моніторинг первинної резистентності ВІЛ носив фрагментарний характер та обмежувався окремими регіонами. Останні дослідження з первинної резистентності ВІЛ проводилися в 2011 р. і це є проблемою для України.

Як було вже сказано, для виявлення первинної резистентності ВІЛ формується цільова група, до складу якої входять нещодавно інфіковані особи. Такі вимоги визначаються тим, що мутантні форми вірусу за своєю реплікативною активністю суттєво поступаються «диким» варіантам ВІЛ, тому якщо пройшло більше 1,5 років з моменту інфікування людини, первинну резистентність ВІЛ виявити сучасними методами вже важко, оскільки мутантні форми ВІЛ витісняються з часом «дикими» варіантами і нараховують в популяції не більше 20%, що не може бути визначено існуючими методами та тест-системами. Мутації, питома вага яких не перевищує 20%-бар'єр (так звані «мінорні» мутації), можуть виявляти новітні технології – NGS (Next Generation Sequencing), доступ до яких в Україні поки що обмежений. Ці технології потребують найшвидшого впровадження, оскільки будь-які мутації, навіть нечисельні, закріплюються у генетичній

пам'яті вірусу і викликають значні проблеми, коли пацієнт розпочинає лікування. Своєчасне виявлення МР ВІЛ - запорука успіху програм АРТ.

На відміну від досліджень з визначення первинної резистентності ВІЛ, кошти на діагностику набутої резистентності ВІЛ щорічно виділяються державним бюджетом. Тестування клінічних зразків крові пацієнтів з вірусологічною неефективністю терапії проводиться на постійній основі, починаючи з 2012 р., проте кількість тестувань обмежена (близько 400–500 на рік), кожний регіон може обстежити тільки певну кількість (квоту) пацієнтів на АРТ. Тести закуповує МОЗ для референс-лабораторії з діагностики ВІЛ/СНІДу Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України». В Україні це поки що єдина лабораторія, яка має необхідне для секвенування обладнання. Навчених спеціалістів всього два, один з яких - автор цієї дисертації.

Разом з тим, в нашій країні щорічно близько 9–10% пацієнтів на АРТ (а це майже 10 тисяч осіб на рік) не мають ефективності лікування і потребують обстеження на наявність резистентності ВІЛ, що не покривається квотою у 500 досліджень. Для покриття потреби необхідно створити мережу лабораторій з генотипування ВІЛ, оснащених сучасним обладнанням та забезпечених достатньою кількістю кадрового потенціалу.

Тести, що закуповуються, дозволяють визначити резистентність ВІЛ не до всіх класів АРВ-препаратів. На сьогоднішній день інгібітори інтегрази (Долутегравір та Ралтегравір) входять до складу близько половини режимів лікування, проте обстежити пацієнтів на наявність резистентності ВІЛ до інгібіторів інтегрази (ІНІ) поки що неможливо, оскільки комерційні діагностичні набори, зареєстровані в Україні, дозволяють протестувати зразки плазми крові тільки на наявність МР ВІЛ до класів препаратів НІЗТ, ННІЗТ, ІІ. Для виявлення МР ВІЛ до ІНІ в світі використовують так званий «in-house» метод, проте в нашій країні він поки що не застосовується.

Ще однією проблемою є первинна резистентність ВІЛ у дітей. Дитина може отримати стійкі форми ВІЛ від матері вертикальним (перинатальним)

шляхом. Виявити первинну резистентність ВІЛ у дитини можна у віці до 18 місяців. Пізніше стійкі форми ВІЛ витісняються «диким» варіантом. На практиці ми зустрічаємо такі випадки, коли при тестуванні виявлялися МР ВІЛ до класів АРВ-препаратів, які дитина ніколи у своєму житті не приймала (найчастіше це були МР ВІЛ до ННІЗТ, в той час, як дитина отримувала схему терапії з ІП). Проте вивчити проблему первинної резистентності ВІЛ у дітей, народжених ВІЛ-позитивними матерями, поки що не вдалося, оскільки організація збору зразків крові в регіонах, їх транспортування та подальше тестування потребує значних коштів, які поки що не передбачені державним бюджетом та не виділяються міжнародними фондами. Крім того, у дитини, віком до 18 місяців, відбирається, як правило зразок СКК (менш травматичний спосіб забору крові, що не вимагає значного об'єму матеріалу), проте в нашій країні тестів для секвенування геному ВІЛ у зразках СКК поки що теж немає.

При вивченні набутої резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів нами було виявлено вагому проблему - недостатню прихильність дорослих пацієнтів до власного лікування, а також недостатню прихильність батьків до лікування дітей.

Система підготовки лікарів потребує удосконалення, оскільки на сьогоднішній день освітні програми не висвітлюють питання інтерпретації даних генотипування ВІЛ, заміни схем лікування з урахуванням даних секвенування геному ВІЛ, що є важливим заходом забезпечення ефективності лікування та профілактики формування резистентності ВІЛ. Автором дисертації особисто розроблено навчальний тренінг з питань резистентності ВІЛ для лікарів-інфекціоністів регіональних центрів профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗ України, що складається з наукових доповідей щодо основ діагностики резистентності ВІЛ, причин та механізмів формування стійкості ВІЛ до АРВП, результатів епідеміологічного аналізу частоти поширення первинної резистентності ВІЛ в світі та в Україні; характеристики субтипової структури популяції ВІЛ, що циркулює в нашій країні та за її межами. Особливу увагу приділено науковим аспектам інтерпретації даних

генотипування ВІЛ при обстеженні ВІЛ-позитивних пацієнтів з вірусологічною неефективністю АРТ та наданню практичних рекомендацій щодо доцільності заміни схеми АРТ в тому чи іншому випадках, особливо при виявленні у пацієнтів мультирезистентних варіантів ВІЛ. Протягом 2014-2017 років проведено 15 тренінгів, навчено 350 лікарів-інфекціоністів.

Наші дослідження дозволили виявити недоліки ЕН за ВІЛ-інфекцією, які стосуються усіх його підсистем: інформаційної, аналітично-діагностичної та організаційно-виконавчої. На теперішній час найсуттєвішими проблемами ЕН за ВІЛ-інфекцією є: нерегулярність і фрагментарний характер моніторингу первинної резистентності ВІЛ та субтипової структури популяції ВІЛ, що циркулює в Україні; відсутність моніторингу частоти передачі резистентних варіантів ВІЛ від матері до дитини (первинної резистентності ВІЛ у дітей, віком до 18 місяців); обмеженість за кількістю та спрямованість тільки на клінічний результат моніторингу набутої резистентності ВІЛ; недостатня якість роботи ЗОЗ, що надають медичну допомогу ВІЛ-позитивним пацієнтам; відсутність освітніх програм з питань резистентності ВІЛ. Потребують впровадження новітні технології (Next Generation Sequencing) та методи тестування (in-house метод).

На підставі всебічного аналізу нами було розроблено Національну стратегію моніторингу резистентності ВІЛ, яка повинна бути складовою частиною епіднагляду за ВІЛ-інфекцією в Україні.

Цілісна система ЕН за ВІЛ-інфекцією, яка складається з інформаційної, аналітично-діагностичної та організаційно-виконавчої підсистем, повинна враховувати особливості, пов'язані з резистентністю ВІЛ.

Так, інформаційна підсистема ЕН повинна ґрунтуватися на результатах епідеміологічного моніторингу біологічних властивостей збудника ВІЛ-інфекції: субтипової структури популяції ВІЛ, рівня первинної (переданої) резистентності ВІЛ, в тому числі у ВІЛ-позитивних дітей віком до 18 місяців; набутої резистентності ВІЛ у пацієнтів на лікуванні; зборі даних РПІ, соціальному моніторингу міграційних процесів в Україні; впливу

економічного розвитку на забезпеченість країни АРВП, стану впровадження сучасних технологій тестування, рівня підготовки лікарів, контролю прихильності пацієнтів до терапії.

Аналітично-діагностична підсистема відповідатиме за оперативний та ретроспективний аналіз отриманих даних, організаційно-виконавча підсистема - за розробку адекватної системи профілактичних та протиепідемічних заходів, матеріально-технічне та кадрове забезпечення, реалізацію управлінських рішень.

ВИСНОВКИ

На підставі комплексного дослідження з вивчення субтипової структури ВІЛ, поширеності первинної і набутої резистентності ВІЛ та факторів, що на неї впливають, вирішено актуальну наукову проблему удосконалення системи епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією шляхом розробки Національної стратегії моніторингу резистентності ВІЛ в Україні, основні положення якої науково обґрунтовують заходи, необхідні для мінімізації ризику виникнення та поширення резистентних форм ВІЛ, попередження впливу наслідків такого поширення на здоров'я населення, забезпечення людей, які живуть з ВІЛ, ефективною антиретровірусною терапією, зниження смертності, пов'язаної з ВІЛ-інфекцією.

1. Вперше надано комплексну молекулярно-епідеміологічну характеристику популяції ВІЛ, що циркулює на сучасному етапі епідемії ВІЛ/СНІДу.

2. Встановлено, що рівень поширення первинної резистентності ВІЛ залишається низьким та не перевищує 5%, що пов'язано з домінуванням в Україні ВІЛ-1 субтипу А (89,2%), менш активним у порівнянні з ВІЛ-1 субтипу В з точки зору формування мутацій резистентності. Частка ВІЛ-1 субтипу В складає 10,2%. Виявлено, що ВІЛ-1 субтипу В не обмежується тільки групами ризику (середовищем ЛВІН або чоловіків, які мають секс з чоловіками), поширення його серед загального населення свідчить про еволюцію епідемічного процесу ВІЛ-інфекції та підкреслює необхідність постійного моніторингу субтипової структури популяції ВІЛ.

3. Отримано нові дані щодо впливу міграційної активності населення, викликані економічною кризою та військовим конфліктом на сході України, на епідемічний процес ВІЛ-інфекції. На основі філогеографічного аналізу 427 нуклеотидних послідовностей гену *pol* ВІЛ-1 субтипу А встановлено, що активна міграція населення призвела до перерозподілу резистентних форм вірусу в межах країни. Визначено, що

поширення резистентних до АРВП форм ВІЛ найчастіше відбувається зі східного регіону (Донецька та Луганська області) до центрального (25,96±2,52)% і південного (23,81±2,45)%, а також до м. Києва (22,31±2,39)% та Одеси (16,77±2,15)%. Виявлено тенденції поширення резистентних форм вірусу в напрямку міст зі значною часткою ЛВІН, які практикують ризиковану сексуальну поведінку. Недотримання ЛВІН режиму лікування сприяє ризику формування та поширення серед населення резистентних до АРВП форм вірусу.

4. Частота набутої резистентності ВІЛ до АРВП у дорослих ВІЛ-позитивних пацієнтів складає 6,0%. Достовірно частіше ($p \leq 0,05$) мутації резистентності ВІЛ до АРВП виявляються у ВІЛ-інфікованих чоловіків (59,70±2,25)%, ніж у жінок (40,3±2,25)%, що пов'язано з біоповедінковими гендерними особливостями. Групою ризику щодо формування резистентності ВІЛ є чоловіки у віці 35,8±4,1 років, які знаходяться на схемах лікування з 2 НІЗТ та 1 ННІЗТ.

5. Тривалість АРТ та кількість замінів у схемах лікування ВІЛ-позитивних пацієнтів суттєво не впливають на частоту формування МР ВІЛ. Вагомим фактором є генетичний бар'єр АРВП: чим він вище, тим нижче ризик формування МР ВІЛ до АРВП. На тлі прийому препаратів класу ННІЗТ (з низьким генетичним бар'єром) частота формування МР ВІЛ у дорослих осіб складає 5,3%, у дітей – 1,5%. Прийом препаратів класу ІІ (з високим генетичним бар'єром) супроводжується формуванням МР ВІЛ не часто: у дорослих осіб – у 1,1% випадків, у дітей – у 0,24%. Формування МР ВІЛ до АРВП класів ННІЗТ та ІІ у дітей відбувається достовірно ($p < 0,05$) рідше в порівнянні з дорослими пацієнтами завдяки тому, що більшість дітей розпочинають терапію з препаратів класу ІІ із високим генетичним бар'єром. Виявлено, що суттєвою проблемою лікування ВІЛ-позитивних дітей в Україні є недостатня прихильність їх батьків до АРТ.

6. Важливим елементом епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією є щорічний моніторинг РПІ, який допомагає виявити фактори, що мають

негативний вплив на ризик формування резистентності ВІЛ до АРВП. Встановлено, що в 16% ЗОЗ спостерігається дефіцит окремих АРВП; у 52% ЗОЗ значна кількість пацієнтів (від 21 до 73%) не досягає вірусологічної ефективності лікування (рівня ВН ВІЛ менше 1000 РНК-копій/мл); у кожному третьому ЗОЗ (32%) виявлено проблеми зі своєчасною заміною неефективних схем АРТ.

7. На підставі проведеного аналізу запропоновано науково обґрунтовану модель організації та здійснення моніторингу резистентності ВІЛ до АРВП, як складової частини ЕН за ВІЛ-інфекцією в Україні, що полягає в удосконаленні її інформаційної, аналітично-діагностичної та організаційно-виконавчої підсистем шляхом оцінки епідемічної ситуації з резистентності ВІЛ, визначення факторів та груп ризику, розробки адекватної системи профілактичних заходів, реалізації управлінських рішень. На основі отриманих даних розроблено Національну стратегію моніторингу резистентності ВІЛ, проєкт якої подано на затвердження Кабінетом Міністрів України.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. World Health Organization [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://www.who.int/docs/default-source/hiv-hq/latest-hiv-estimates-and-updates-on-hiv-policies-uptake-november2020.pdf?sfvrsn=10a0043d_12 – Title from the screen (останнє звернення – 12.01.2021).
2. ВІЛ-інфекція Інформаційний Бюлетень №51, 2020. 109 с.
3. Godfrey C, Thigpen MC, Crawford KW, Jean-Phillippe P, Pillay D, Persaud D, Kuritzkes DR, Wainberg M, Raizes E, Fitzgibbon J. 2017. Global HIV antiretroviral drug resistance: a perspective and report of a national institute of allergy and infectious diseases consultation. *Journal of Infectious Diseases*. 2017. Vol. 216(suppl_9). P. 798–800.
4. Iyidogan P, Anderson KS. 2014. Current perspectives on HIV-1 antiretroviral drug resistance. *Viruses*. 2014. Vol. 6. P. 4095–4139.
5. O’Neil, P.K.; Sun, G.; Yu, H.; Ron, Y.; Dougherty, J.P.; Preston, B.D. Mutational analysis of hiv-1 long terminal repeats to explore the relative contribution of reverse transcriptase and rna polymerase ii to viral mutagenesis. *J. Biol. Chem*. 2002, Vol. 277. P. 38053–38061.
6. Structure and function of hiv-1 reverse transcriptase: Molecular mechanisms of polymerization and inhibition / S. Sarafianos, B. Marchand, K. Das, D. Himmel [et al]. *J. Mol. Biol*. 2009. Vol. 385. P. 693–713.
7. Viral mutation rates / R. Sanjuan, M. Nebot, N. Chirico [et al]. *J. Virol*. 2010. Vol. 84. P. 9733–9748.
8. Global burden of transmitted HIV drug resistance and HIV-exposure categories: a systematic review and meta-analysis / Q. Pham, D. Wilson, M. Law, A. Kelleher, L. Zhang *AIDS*. 2014. Vol. 28. P. 2751–2762.
9. Geographic and Temporal Trends in the Molecular Epidemiology and Genetic Mechanisms of Transmitted HIV-1 Drug Resistance: An Individual-Patient- and SequenceLevel Meta-Analysis / S. Rhee, J. Blanco, M. Jordan, J. Taylor [et al]. *PLoS Med*. 2015. Vol. 12(4): e1001810.

10. Persistence of HIV-1 transmitted drug resistance mutations / H. Castro, D. Pillay, P. Cane P, D. [et al]. *J Infect Dis.* 2013. Vol. 208: P. 1459–1463.
11. Predicted levels of HIV drug resistance: potential impact of expanding diagnosis, retention, and eligibility criteria for antiretroviral therapy initiation / V. Cambiano, S. Bertagnolio, M. Jordan, D. Pillay [et al]. *AIDS.* 2014. Vol. 28 (Suppl 1): P. 15–23.
12. Cortez K., Maldarelli F. Clinical management of HIV drug resistance. *Viruses.* 2011. Vol. 3: P. 347–78.
13. Santoro MM, Perno CF. HIV-1 Genetic Variability and Clinical Implications. *ISRN Microbiol.* 2013:481314M/
14. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни / В.В. Покровский, О.Г. Юрин, А.В. Кравченко, В.В. Беляева и др. *Актуальные вопросы.* 2016. № 6. С. 1–72.
15. Дикий Б. М. , Нікіфорова Т. О. Епідеміологія (навчальний посібник для підготовки до практичних занять). *Видавництво Івано-Франківського державного медичного університету.* 2006. 196 с.
16. Гоц Ю. Д., Колеснікова І. П., Мохорт Г. А. Епідеміологія. *К.: Асканія.* 2007. 353 с..
17. Загальна епідеміологія (навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / Н. О. Виноград, З. П. Васишин, Л. П. Козак, Т. А. Романенко. *К.: Медицина.* 2010. 176 с.
18. Скакун М. П. Основи клінічної епідеміології та доказової медицини. *Навч. пос. Тернопіль: Укрмедкнига.* 2008. 372 с.
19. Андрейчин М. А., Копча В. С. Епідеміологія. *Навчальний посібник. Укрмедкнига, Тернопіль.* 2000. 382 с.
20. Черкасский Б. Л. Глобальная эпидемиология. *Практическая медицина.* 2008. 447 с.

21. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. *Медиа Сфера*. 1998. 352 с.
22. Андрейчин А.М., Василишин З.П., Виноград Н.О. Епідеміологія : підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів. *НОВА КНИГА*. 2012. 576 с.
23. Дикий Б.М., Нікіфорова Т.О. Епідеміологія (навчальний посібник для підготовки до практичних занять). *Видавництво Івано-Франківського державного медичного університету*. 2006. 196 с.
24. Gordis Leon. *Epidemiology*, 4th Edition. USA. *Saunders*. 2008. 400 с.
25. Merrill Ray M. *Introduction to Epidemiology*. 7th Edition. USA : *Jones & Bartlett Learning*. 2015. 340 с.
26. Брико И.Н., Покровский В.И. Эпидемиология. Учебник. М.: *ГЭОТАР-медиа*. 2015. 368 с.
27. Marechal F., Ribeiro N., Lafaye M., Guell A. Satellite imaging and vector-borne diseases: the approach of the French National Space Agency (CNES). *Geospatial Health*. 2008. Vol. 3(1), P. 1–5.
28. ВІЛ-інфекція *Інформаційний Бюлетень* №10, 1997. 11 с.
29. Войтенко В. П. ВІЛ/СНІД в Україні. Київ: *Фітосоціоцентр*. 2008. 262 с.
30. Люльчук М. Г. Характеристика епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в Україні в залежності від шляху інфікування. *Автореф. дис. канд. мед. наук*: Київ. 2005. 20 с.
31. Слабкий Г.О., Беленська Л.М., Петренко Т.Г. Развитие епідемії ВІЛ/СНІДу. *Донецьк*. 2004. 192 с.
32. ВІЛ-інфекція. *Інформаційний Бюлетень*. №12. 1998. 11 с.
33. ВІЛ-інфекція. *Інформаційний Бюлетень*. №14. 1999. 20 с.
34. ВІЛ-інфекція. *Інформаційний Бюлетень*. №23. 2004. 16 с.
35. ВІЛ-інфекція. *Інформаційний Бюлетень*. №24. 2005. 17 с.
36. ВІЛ-інфекція. *Інформаційний Бюлетень*. №25. 2006. 30 с.

37. ВІЛ-інфекція. *Інформаційний Бюлетень*. №27, 2007. 36 с.
38. ВІЛ-інфекція. *Інформаційний Бюлетень* №29, 2008. 45 с.
39. ВІЛ-інфекція. *Інформаційний Бюлетень*. №31, 2009. 34 с.
40. ВІЛ-інфекція. *Інформаційний Бюлетень*. №33, 2010. 53 с.
41. ВІЛ-інфекція. *Інформаційний Бюлетень*. №35, 2011. 62 с.
42. ВІЛ-інфекція. *Інформаційний Бюлетень*. №37, 2011. 89 с.
43. ВІЛ-інфекція. *Інформаційний Бюлетень*. №39, 2013. 35 с.
44. ВІЛ-інфекція. *Інформаційний Бюлетень*. №41, 2014. 100 с.
45. ВІЛ-інфекція. *Інформаційний Бюлетень*. №43, 2015. 111 с.
46. ВІЛ-інфекція. *Інформаційний Бюлетень*. №45, 2016. 130 с.
47. ВІЛ-інфекція. *Інформаційний Бюлетень*. №47, 2017. 148 с.
48. ВІЛ-інфекція. *Інформаційний Бюлетень*. №49, 2018. 120 с.
49. ВІЛ-інфекція. *Інформаційний Бюлетень*. №51, 2020. 109 с.
50. Процюк Р. Г., Процюк Є. Р. ВІЛ-інфекція/СНІД – актуальна проблема в Україні. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2011. № 2. С. 69–81.
51. Шупенько М. М., Іванов С. В., Федоренко О. Є. Проблеми розбудови національної системи моніторингу і оцінки ВІЛ/СНІДу. Профілактика вертикальної трансмісії. *Укр. журн. дерматології, венерології, косметології*. 2006. № 3. С. 94–99.
52. Sergeyva T.A., Bugaenko N.S. Epidemiological trends of HIV infection and sexually transmitted infections in current condition (on Kiev's model). *Prophylactic medicine*. 2013. № 3–4 (21). P. 20–28.
53. Andreychyn M. A. Problem of HIV-infection in Ukraine and participation of general practitioner – family medicine in its decision. *Infektious diseases*. 2014. №4 (78). P. 7–12.
54. Kuzin I.V. Application of computer program SPECTRUM/EPP to estimate the size people living with HIV. *Prophylactic medicine*. 2013. №3–4 (21). P. 14–19.

55. Mariyevsky V.F., Doan S.I. Determining of the Future Trends of HIV-infection counteraction in the Present Epidemiological situation. *Infektious diseases*. 2013. №4 (74). P. 17–22.
56. Dementyeva L.A., Goliusov A.T. Modern features of HIV-infection epidemic in eastern Europa and central Asia. *Zh. Mikrobiol.* 2010. №2. P. 32–34.
57. ВІЛ-інфекція/СНІД: проблеми етіології, епідеміології та діагностики / за ред.: В. П. Семиноженка, В. Ф. Москаленка, А. Л. Гуралія. Київ : Поліграф-Експрес, 2004. 160 с.
58. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HTV-1 infection / Ho D.D., Neumann A.U., Perelson A.S. [et al]. *Nature*. 1995. Vol. 373. P. 123–126.
59. Hu W.S., Temin H.M. Retroviral recombination and reverse transcription. *Science*. 1990. Vol. 250. P. 1227–1233.
60. Roberts J.D., Bebenek K., Kunkel T.A. The accuracy of reverse transcriptase from HIV-1. *Science*. 1988. Vol. 242. P. 171–173.
61. Dual pressure from antiretroviral therapy and cell-mediated immune response on the human immunodeficiency virus type 1 protease gene / A.C. Karlsson, S.G. Deeks, J.D. Barbour [et al.]. *J. Virol.* 2003. Vol. 77. P. 6743–6752.
62. Natural occurrence of drug resistance mutations in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 isolates / Najera D.D., Richman I., Olivares K. [et al]. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1994. Vol. 10. P. 1479–1488.
63. Adaptive changes after human immunodeficiency virus type 1 transmission / V.A. Lawson, R. Oelrichs, C. Guillon [et al]. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2002. Vol. 18. P. 545–556.
64. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011; 1:e006841.

65. Faria N.R., Rambaut A., Suchard M.A. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science*. 2014; Vol. 346. P. 56–61.
66. Hemelaar J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends Mol Med*. 2012. Vol. 18. P. 182–192.
67. HTV-1 Nomenclature Proposal /D.L. Robertson, J.P. Anderson, J.A. Bradac [et al]. Human Retroviruses and AIDS 1999. *Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory*. 1999. P. 492–505.
68. Hemelaar J., Gouws E., Ghys P.D., Osmanov S. Global and regional distribution of HIV-1 genetic subtypes and recombinants in. *AIDS*. 2006; Vol. 20. P. 13–23.
69. Visseaux B., Damond F., Matheron S. HIV-2 molecular epidemiology. *Infect Genet Evol*. 2016. Vol. 46. P. 233–240.
70. Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal / P.B. Gilbert, I.W. McKeague, G. Eisen [et al]. *Stat Med* 2003. Vol. 22. P. 573–593.
71. Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1 / P.J. Kanki, K.U. Travers, S. M. Boup [et al]. *Lancet*. 1994. Vol. 343. P. 943–946.
72. HIV-2 CRF01_AB: first circulating recombinant form of HIV-2 / S. Ibe, Y. Yokomaku, T. Shiino [et al]. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010. Vol. 54. P. 241–247.
73. Genetic variability of the AIDS virus: nucleotide sequence analysis of two isolates from African patients / M. Alizon, S. Wain-Hobson, L. Montagnier [et al]. *Cell*. 1986. Vol. 46. P. 63–74.
74. Genomic diversity of Zairian HIV isolates: biological characteristics and clinical manifestation of HIV infection / F. Laure, R. Leonard, K. Mbayo [et al]. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1987. Vol. 3. P. 343–353.
75. Li W.H., Tanimura M., Sharp P.M. Rates and dates of divergence between AIDS virus nucleotide sequences. *Mol. Biol. Evol*. 1988. Vol. 5. P. 313–330.

76. Myers G. Human Retroviruses and AIDS 1987. *Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory*. 1987.
77. Human Retroviruses and AIDS 1988 / G. Myers, S.F. Josephs, A.B. Rabson [et al]. *Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory*. 1988.
78. HIV-1 nomenclature proposal / D.L. Robertson, J.P. Anderson, J.A. Bradac, [et al]. *Science*. 2000. Vol. 288. P. 55–56.
79. Santos A.F., Soares M.A. HIV genetic diversity and drug resistance. *Viruses*. 2010. Vol. 2. P. 503–531.
80. Wolinsky S., Korber B., Neumann A. Adaptive evolution of HIV type 1 during the natural course of infection. *Science*. 1996. Vol. 272. P. 537–542.
81. Phylogenetic analysis of gag genes from 70 international HIV-1 isolates provides evidence for multiple genotypes / J. Louwagie, F.E. McCutchan, M. Peeters [et al]. *AIDS*. 1993. Vol. 7. P. 769–780.
82. Identification of an env G subtype and heterogeneity of HIV-1 strains in the Russian Federation and Belarus / A. Bobkov, R. Cheingsong-Popov, M. Garaev et al. *AIDS*. 1994. Vol. 8. P. 1649–1655.
83. Genetic and phylogenetic analysis of env subtypes G and H in central Africa / W. Janssens, L. Heyndrickx, K. Fransen [et al]. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1994. Vol.10. P. 877–879.
84. Human Retroviruses and AIDS 1993 / G. Myers, B. Korber, S. Wain-Hobson [et al]. *Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM*. 1993.
85. Characterization of human immunodeficiency virus type 1 isolates from children in Romania: identification of a new envelope subtype / O. Dumitrescu, M.L. Kalish, S.C. Kliks [et al]. *J. Infect. Dis.* 1994. Vol. 169. P. 281–288.

86. Genetic analysis of HIV-1 isolates from Brazil reveals presence of two distinct genetic subtypes / J. Louwagie, E.L. Delwart, J.I. Mullins [et al]. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1994. Vol. 10. P. 561–567.
87. Genetic diversity of the envelope glycoprotein from human immunodeficiencyvirus type 1 isolates of African origin / J. Louwagie, W. Janssens, J. Mascola [et al]. *J. Virol.* 1995. Vol. 69. P. 263–71.
88. Lack of correlation between V3-loop peptide enzyme immunoassay serologic subtyping and genetic sequencing / J.N. Nkengasong, B. Willems, W. Janssens [et al]. *AIDS*. 1998. Vol. 12. P. 1405–1412.
89. Genetic analysis of human immunodeficiency virus type 1 strains from patients in Cyprus: identification of a new subtype designated subtype I / L.G. Kostrikis, E. Bagdades, Y. Cao [et al]. *J. Virol.* 1995. Vol. 69. P. 6122–6130.
90. Yet another subtype of HIV type 1? / T. Leitner, A. Alaeus, S. Marquina [et al]. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1995. Vol. 11. P. 995–997.
91. Isolation and envelope sequence of a highly divergent HIV-1 isolate: definition of a new HIV-1 group / P. Charneau, A.M. Borman, C. Quillent [et al]. *Virology*. 1994. Vol. 205. P. 247–253.
92. A new subtype of human immunodeficiency virus type 1 (MVP-5180) from Cameroon / L.G. Gurtler, P.H. Hauser, J. Eberle [et al]. *J. Virol.* 1994. Vol. 68. P. 1581–1585.
93. Genomic cloning and complete sequence analysis of a highly divergent African human immunodeficiency virus isolate / M. Vanden Haesevelde, J.L. Decourt, R.J. De Leys [et al]. *J. Virol.* 1994. Vol. 68. P. 1586–1596.
94. Variability of human immunodeficiency virus type 1 group O strains isolated from Cameroonian patients living in France / I. Loussert-Ajaka, M.L. Chaix, B. Korber [et al]. *J. Virol.* 1995. Vol. 69. P. 5640–5649.

95. Taylor B.S., Sobieszczyk M.E., McCutchan F.E., Hammer S.M. The challenge of HIV-1 subtype diversity. *N. Engl J. Med.* 2008. Vol. 358. P. 1590–1602.
96. Hemelaar J., Gouws E., Ghys P.D., Osmanov S. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000–2007. *AIDS.* 2011. Vol. 25. P. 679–689.
97. Arien K.K., Vanham G., Arts E.J. Is HIV-1 evolving to a less virulent form in humans? *Nat Rev Microbiol.* 2007. Vol. 5. P. 141–151.
98. WHO. WHO HIV Drug Resistance Report 2012. *Geneva: World Health Organization.* 2012.
99. UNAIDS. Global AIDS update 2016. *Geneva: UNAIDS.* 2016.
100. HIV-1 subtypes and differences in heterosexual HIV transmission among HIV-discordant couples in Rakai, Uganda / N. Kiwanuka, O. Laeyendecker, T.C. Quinn [et al]. *AIDS.* 2009. Vol. 23. P. 2479–2484.
101. Infecting HIV-1 subtype predicts disease progression in women of sub-Saharan Africa / C.M. Venner, I. Nankya, F. Kyeyune [et al]. *EBioMedicine* 2016. Vol. 13. P. 305–314.
102. Tebit D.M., Arts E.J. Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease. *Lancet Infect Dis.* 2011. Vol. 11. P. 45–56.
103. Full genome sequences of human immunodeficiency virus type 1 subtypes G and A/G intersubtype recombinants / J.K. Carr, M.O. Salminen, J. Albert [et al]. *Virology.* 1998. Vol. 247. P. 22–31.
104. Subtype C ALVAC-HIV and bivalent subtype C gp120/MF59 HIV-1 vaccine in low-risk, HIV-uninfected, South African adults: a phase 1/2 trial / L.G. Bekker, Z. Moodie, N. Grunenberg [et al]. *Lancet HIV.* 2018. Vol. 8. P. 30071–30077.
105. Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH)

- and in rhesus monkeys (NHP 13-19) / D.N. Barouch, F.L. Tomaka, F. Wegmann [et al]. *Lancet*. 2018. Vol. 392. P. 232–243.
106. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand / S. Rerks-Ngarm, P. Pitisuttithum, S. Nitayaphan [et al]. *N Engl J Med*. 2009. Vol. 361. P. 2209–2220.
107. Korber B, Gaschen B, Yusim K, Thakallapally R, Kesmir C, Detours V. Evolutionary and immunological implications of contemporary HIV-1 variation. *Br Med Bull*. 2001. Vol. 58. P. 19–42.
108. Consensus and ancestral state HIV vaccines / D.C. Nickle, M.A. Jensen, G.S. Gottlieb [et al]. *Science*. 2003. Vol. 299. P. 1515–1518.
109. Marzetta C.A., Lee S.S., Wrobel S.J., Singh K.J., Russell N., Esparza J. The potential global market size and public health value of an HIV-1 vaccine in a complex global market. *Vaccine*. 2010. Vol. 28. P. 4786–4797.
110. Impact of HIV-1 subtype and antiretroviral therapy on protease and reverse transcriptase genotype: results of a global collaboration / R. Kantor, D.A. Katzenstein, B. Efron [et al]. *PLoS Med*. 2005. Vol. 2: e112.
111. Aldrich C., Hemelaar J. Global HIV-1 diversity surveillance. *Trends Mol Med*. 2012. Vol. 18. P. 691–694.
112. Recovery of virtually full-length HTV-1 provirus of diverse subtypes from primary virus cultures using the polymerase chain reaction / M.O. Salminen, C. Koch, E. Sanders-Buell [et al]. *Virology*. 1995. Vol. 213. P. 80–86..
113. Human Retroviruses and AIDS 1994 / G. Myers, B. Korber, S. Wain-Hobson [et al]. Theoretical Biology and Biophysics Group, *Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM*. 1994.
114. Full-length sequence and mosaic structure of a human immunodeficiency virus1 type 1 isolate from Thailand / J.K. Carr, M.O. Salminen, C. Koch [et al]. *J. Virol*. 1996. Vol. 70. P. 5935–5943.

115. The heterosexual human immunodeficiency virus type 1 epidemic in Thailand is caused by an intersubtype (A/E) recombinant of African origin / F. Gao, D.L. Robertson, S.G. Morrison [et al]. *J. Virol.* 1996. Vol. 70. P. 7013–7029.
116. comprehensive panel of near-full-length clones and reference sequences for non-subtype B isolates of human immunodeficiency virus type 1 / F. Gao, D.L. Robertson, C.D. Carruthers [et al]. *J. Virol.* 1998. Vol. 72. P. 5680–5698.
117. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes* / F. Gao, E. Bailes, D.L. Robertson [et al]. *Nature.* 1999. Vol. 397. P. 436–441.
118. Virtually full-length sequences of HIV type 1 subtype J reference strains / T. Laukkanen, J. Albert, K. Liitsola [et al]. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 1999. Vol. 15. P. 293–297.
119. Molecular analysis of the full-length genome of HIV type 1 subtype I: evidence of AJGfl recombination / G. Nasioulas, D. Paraskevis, E. Magiorkinis [et al]. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 1999. V. 15. P. 745–758.
120. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O / F. Simon, P. Mauclore, P. Roques [et al]. *Nat. Med.* 1998. V.4. P. 1032–1037..
121. McCutchan FE. Global epidemiology of HIV. *J Med Virol.* 2006. Vol. 78. P. 7–12.
122. McCutchan FE. Understanding the genetic diversity of HIV-1. *AIDS.* 2000. Vol. 14. P. 31–44.
123. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications / B.H. Hahn, G.M. Shaw, K.M. De Cock [et al]. *Science.* 2000. V. 287. P. 607–614.
124. Mourez T, Simon F, Plantier JC. Non-M variants of human immunodeficiency virus type 1. *Clin Microbiol Rev.* 2013. Vol. 26. P. 448–461.

125. Identification of rare HIV-1 Group N, HBV AE, and HTLV-3 strains in rural South Cameroon / Rodgers MA, Vallari AS, Harris B, Yamaguchi J, Holzmayer V, Forberg K [et al]. *Virology*. 2017. Vol. 504. P. 141–151.
126. Keele BF, Van Heuverswyn F, Li Y, Bailes E, Takehisa J, Santiago ML. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science* 2006. Vol. 313. P. 523–526.
127. Van Heuverswyn F., Li Y., Bailes E., Neel C., Lafay B., Keele B.F. Genetic diversity and phylogeographic clustering of SIVcpzPtt in wild chimpanzees in Cameroon. *Virology* 2007. Vol. 368. P.155–171.
128. D’Arc M., Ayouba A., Esteban A., Learn G.H., Boue V., Liegeois F. Origin of the HIV-1 group O epidemic in western lowland gorillas. *Proc Natl Acad Sci. USA* 2015. Vol. 112. P. 1343–1352.
129. Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, De Oliveira F, Cordonnier F, Lemee V. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med*. 2009. Vol. 15. P. 871–872.
130. Confirmation of putative HIV-1 group P in Cameroon / A. Vallari, V. Holzmayer, B. Harris, J. Yamaguchi, C. Ngansop, F. Makamche [et al]. *J Virol*. 2011. Vol. 85. P. 1403–1407.
131. Sauter D, Hue S, Petit SJ, Plantier JC, Towers GJ, Kirchhoff F, [et al]. HIV-1 Group P is unable to antagonize human tetherin by *Vpu*, *Env* or *Nef*. *Retrovirology* 2011. Vol. 8. P. 103.
132. Adaptation of HIV-1 to its human host / L.V. Wain, E. Bailes, F. Bibollet-Ruche, J.M. Decker, B.F. Keele, F. Van Heuverswyn [et al]. *Mol Biol Evol*. 2007. Vol. 24. P. 1853–1860.
133. Origin and biology of simian immunodeficiency virus in wild-living western gorillas / J. Takehisa, M.H. Kraus, A. Ayouba, E. Bailes, F. Van Heuverswyn, J.M. Decker [et al]. *J Virol*. 2009. Vol. 83. P. 1635–1648.
134. Impact of HIV-1 group O genetic diversity on genotypic resistance interpretation by algorithms designed for HIV-1 group M / A. Depatureaux,

- C. Charpentier, M. Leoz, G. Unal, F. Damond, A. Kfutwah [et al]. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011. Vol. 56. P. 139–145.
135. HIV circulating recombinant forms (CRFs) [Online]. Available from: <https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/CRFs/CRFs.html>. [Accessed 25 November 2018].
136. HIV-1 Circulating Recombinant Forms. HIV Sequence Database / Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM. <http://www.hiv.lanl.gov/content/hiv-db/CRFs/CRFs.html> [Accessed 14 October 2019].
137. National sentinel surveillance of transmitted drug resistance in antiretroviral-naive chronically HIV-infected patients in France over a decade: 2001–2011 / D. Descamps, L. Assoumou, M. L. Chaix, A. Chaillon, S. Pakianather, A. de Rougemont, [et al]. *J Antimicrob Chemother*. 2013. Vol. 68. P. 2626–2631.
138. Protease mutation M89I/V is linked to therapy failure in patients infected with the HIV-1 non-B subtypes C, F or G / A.B. Abecasis, K. Deforche, J. Snoeck, L.T. Bachelier, P. McKenna, A.P. Carvalho [et al]. *AIDS. Lond Engl*. 2005. Vol. 19. P. 1799–1806.
139. Investigation of baseline susceptibility to protease inhibitors in HIV-1 subtypes C, F, G and CRF02_AG / A.B. Abecasis, K. Deforche, L.T. Bachelier, P. McKenna, A.P. Carvalho, P. Gomes [et al]. *Antivir Ther*. 2006. Vol. 11. P. 581–589.
140. HIV-1 subtype D infection is associated with faster disease progression than subtype A in spite of similar plasma HIV-1 loads / J.M. Baeten, B. Chohan, L. Lavreys, V. Chohan, R.S. McClelland, L. Certain [et al]. *J Infect Dis*. 2007. Vol. 195. P. 1177–1180.
141. Effect of human immunodeficiency virus Type 1 (HIV-1) subtype on disease progression in persons from Rakai, Uganda, with incident HIV-1

- infection / N. Kiwanuka, O. Laeyendecker, M. Robb, G. Kigozi, M. Arroyo, F. McCutchan [et al]. *J Infect Dis.* 2008. Vol. 197. P. 707–713.
142. HIV-1 Circulating Recombinant Forms. HIV Sequence Database. [Online]. Available from <https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/CRFs/CRFs.html#CRF101>.
143. CRF19_cpx is an evolutionary fit HIV-1 variant strongly associated with rapid progression to AIDS in Cuba / V. Kouri, R. Khouri, Y. Alemán, Y. Abrahantes, J. Vercauteren, A.C. Pineda-Peña [et al]. *EBioMedicine.* 2015. Vol. 2. P. 244–254.
144. Wolinsky S., Korber B., Neumann A. Adaptive evolution of HIV type 1 during the natural course of infection. *Science.* 1996. Vol. 272. P. 537–542.
145. Characterization of a highly replicative intergroup M/O human immunodeficiency virus type 1 recombinant isolated from a Cameroonian patient / M. Peeters, F. Liegeois, N. Torimiro [et al]. *J. Virol.* 1999. Vol. 73. P. 7368–7375.
146. Human immunodeficiency virus type 1 intergroup (M/O) recombination in Cameroon / J. Takehisa, L. Zekeng, E. Ido [et al]. *J. Virol.* 1999. Vol. 73. P. 6810–6820.
147. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes* / F. Gao, E. Bailes, D.L. Robertson [et al]. *Nature.* 1999. Vol. 397. P. 436–441.
148. Identification of a novel clade of human immunodeficiency virus type 1 in Democratic Republic of Congo / J.L. Mokili, M. Rogers, J.K. Carr [et al]. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2002. Vol. 18. P. 817–823.
149. High diversity of HIV-1 subtype F strains in Central Africa / K. Triques, A. Bourgeois, S. Saragosti [et al]. *Virology.* 1999. Vol. 259. P. 99–109.
150. Near-full-length genome sequencing of divergent African HIV type 1 subtype F viruses leads to the identification of a new HIV type 1 subtype designated K / K. Triques, A. Bourgeois, N. Vidal [et al]. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2000. Vol. 16. P. 139–151.

151. Taylor B.S., Sobieszczyk M.E., McCutchan F.E., Hammer S.M. The challenge of HIV-1 subtype diversity. *N Engl J Med.* 2008. Vol. 358. P. 1590–1602.
152. Vidal N., Mulanga C., Bazepeo S.E., Lepira F., Delaporte E., Peeters M. Identification and molecular characterization of subsubtype A4 in central Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2006. Vol. 22. P. 182–187.
153. Distinct human immunodeficiency virus type 1 subtype A virus circulating in West Africa: sub-subtype A3 / S.T. Meloni, B. Kim, J.L. Sankale, D.J. Hamel, S. Tovanabutra, S. Mboup [et al]. *J Virol.* 2004. Vol. 78. P. 12438–12445.
154. Vidal N., Bazepeo S.E., Mulanga C., Delaporte E., Peeters M. Genetic characterization of eight full-length HIV type 1 genomes from the Democratic Republic of Congo (DRC) reveal a new subsubtype, A5, in the A radiation that predominates in the recombinant structure of CRF26_A5U. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2009. Vol. 25. P. 823–832.
155. New insights into the origin of the HIV type 1 subtype A epidemic in former Soviet Union's countries derived from sequence analyses of preepidemically transmitted viruses / M.M. Thomson, E.V. de Parga, A. Vinogradova, M. Sierra, A. Yakovlev, A. Rakhmanova [et al]. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007. Vol. 23. P. 1599–1604.
156. Preferential in utero transmission of HIV-1 subtype C as compared to HIV-1 subtype A or D / B. Renjifo, P. Gilbert, B. Chaplin, G. Msamanga, D. Mwakagile, W. Fawzi [et al]. *AIDS Lond Engl.* 2004. Vol. 18. P. 1629–1636.
157. Subtype C Is associated with increased vaginal shedding of HIV-1 / G.C. John-Stewart, R.W. Nduati, C.M. Rousseau, D.A. Mbori-Ngacha, B.A. Richardson, S. Rainwater [et al]. *J Infect Dis.* 2005. Vol. 192. P. 492–496.

158. Khan I.F., Vajpayee M., Prasad V., Seth P. Genetic diversity of HIV type 1 subtype C env gene sequences from India. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007. Vol. 23. P. 934–940.
159. Santos A.F., Soares M.A. HIV genetic diversity and drug resistance. *Viruses*. 2010. Vol. 2. P. 503–531.
160. Near full-length genomes of 15 HIV type 1 group O isolates / J. Yamaguchi, P. Bodelle, L. Kaptue [et al]. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2003. Vol. 19. P. 979–988.
161. Phylogenetic characteristics of three new HIV-1 N strains and implications for the origin of group N / P. Roques, D.L. Robertson, S. Souquiere [et al]. *AIDS*. 2004. Vol. 18. P. 1371–1381.
162. The prevalence of diverse HIV-1 strains was stable in Cameroonian blood donors from 1996 to 2004 / C.A. Brennan, P. Bodelle, R. Coffey, S.G. Devare, A. Golden, J. Hackett, B. Harris, V. Holzmayer, K. Luk, G. Schochetman, P. Swanson, J. Yamaguchi [et al]. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008. Vol. 49 (4). P. 432–439.
163. Powell R., Barengolts D., Mayr L., Nyambi P.: The Evolution of HIV-1 Diversity in Rural Cameroon and its Implications in Vaccine Design and Trials. *Viruses*. 2010. Vol. 2 (2). P. 639–654.
164. HIV-1 recombinants with multiple parental strains in low-prevalence, remote regions of Cameroon: evolutionary relics? / J. Carr, N. Wolfe, J. Torimiro, U. Tamoufe, E. Mpoudi-Ngole, L. Eyzaguirre, D. Birx, F. McCutchan, D. Burke: *Retrovirology*. 2010. Vol. 7. P. 39.
165. Increased genetic diversity and intersubtype recombinants of HIV-1 in blood donors from urban Cameroon / A. Machuca, S. Tang, J. Hu, S. Lee, O. Wood, C. Vockley, S. Vutukuri, R. Deshmukh, B. Awazi, I. Hewlett [et al]. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007. Vol. 45 (3). P. 361–363.

166. HIV infection in rural villages of Cameroon / P. Nyambi, L. Zeken, H. Kenfack, M. Tongo, A. Nanfack, I. Nkombe, F. Ndonko, J. Shang, S. Burda [et al]. / *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002. Vol. 31 (5). P. 506–513.
167. The AG recombinant IbNG and novel strains of group M HIV-1 are common in Cameroon / J. Carr, J. Torimiro, N. Wolfe, M. Eitel, B. Kim, E. Sanders-Buell, L. Jagodzinski, D. Gotte, D. Burke, D. Birx, F. McCutchan [et al]. *Virology*. 2001. Vol. 286 (1). P. 168–181.
168. Characterization of subtype A HIV-1 from Africa by full genome sequencing / J. Carr, T. Laukkanen, M. Salminen, J. Albert, A. Alaeus, B. Kim, E. Sanders Buell, D. Birx, F. McCutchan. *AIDS*. 1999. Vol. 13 (14). P. 1819–1826.
169. Zemele P., Njouom R., Dasquier C., Njayou M., Izopet J., Puel J. International Conference on AIDS. Prevalence of HIV-1 subtype A in Cameroon. *Int Conf AIDS*. 2000, 13. MoPeA2079.
170. Full genome sequences of human immunodeficiency virus type 1 subtypes G and A/G intersubtype recombinants / J. Carr, M. Salminen, J. Albert, E. Sanders-Buell, D. Gotte, D. Birx, F. McCutchan [et al]. *Virology*. 1998. Vol. 247 (1). P. 22–31.
171. Konings F.A., Burda S.T., Urbanski M.M., Zhong P., Nadas A., Nyambi P.N. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) circulating recombinant form 02_AG (CRF02_AG) has a higher in vitro replicative capacity than its parental subtypes A and G. *J Med Virol*. 2006. Vol. 78 (5). P. 523–534.
172. The predominance of Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) circulating recombinant form 02 (CRF02_AG) in West Central Africa may be related to its replicative fitness / H. Njai, Y. Gali, G. Vanham, C. Clybergh, W. Jennes, N. Vidal, C. Butel, E. Mpoudi Ngolle, M. Peeters [et al]. *Retrovirology*. 2006. Vol. 3. P. 40.

173. Castley A., Sawleshwarkar S., Varma R. A national study of the molecular epidemiology of HIV-1 in Australia. *PLoS One*. 2017; 12:e0170601.
174. Patin˜o-Galindo J.A., Domı´nguez F., Cuevas M.T. Genome-scale analysis of evolutionary rate and selection in a fast-expanding Spanish cluster of HIV-1 subtype F1. *Infect Genet Evol*. 2018. Vol. 66. P. 43–47.
175. Pe´rez-Parra S., Chueca N., A´lvarez M. High prevalence and diversity of HIV-1 non-B genetic forms due to immigration in southern Spain: a phylogeographic approach. *PLoS One*. 2017; 12:e0186928.
176. Lima K., Leal E´., Cavalcanti A. Increase in human immunodeficiency virus 1 diversity and detection of various subtypes and recombinants in North Eastern Brazil. *J Med Microbiol*. 2017. Vol. 66. P. 526–535.
177. Hernandez-Sanchez P.G., Guerra-Palomares S.E., Ramirez-GarciaLuna J.L. Prevalence of drug resistance mutations in protease, reverse transcriptase, and integrase genes of North Central Mexico HIV isolates. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018. Vol. 34. P. 498–506.
178. Cevallos C.G., Jones L.R., Pando M.A. Genomic characterization and molecular evolution analysis of subtype B and BF recombinant HIV-1 strains among Argentinean men who have sex with men reveal a complex scenario. *PLoS One*. 2017; 12:e0189705.
179. Avanzi V.M., Vicente B.A., Beloto N.. Profile of HIV subtypes in HIV/HBV and HIV/HCV-coinfected patients in Southern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017. Vol. 50. P. 470–477.
180. Saksena N.K., Dwyer D.E., Wang D. HIV recombination and pathogenesis – biological and epidemiological implications. In: Dumais N, editor. HIV and AIDS – updates on biology, immunology, epidemiology and treatment strategies. London: IntechOpen; 2011. Available from: <https://www.intechopen.com/books/hiv-and-aids-updates-on-biology-immunology-epidemiology-and-treatment-strategies/hiv-recombination->

- and-pathogenesis-biological-and-epidemiological-implications. [Accessed 30 September 2018].
181. Aibekova L., Foley B., Hortelano G. Molecular epidemiology of HIV-1 subtype A in former Soviet Union countries. *PLoS One*. 2018; 13:e0191891.
 182. Xiao P., Li J., Fu G. Geographic distribution and temporal trends of HIV-1 subtypes through heterosexual transmission in China: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2017. Vol. 14.
 183. Identification of a novel circulating recombinant form (CRF) 36_cpx in Cameroon that combines two CRFs (01_AE and 02_AG) with ancestral lineages of subtypes A and G / R. Powell, J. Zhao, F. Konings, S. Tang, A. Nanfack, S. Burda, M. Urbanski, D. Saa, I. Hewlett, P.N. Nyambi. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007. Vol. 23 (8). P. 1008–1019.
 184. Circulating recombinant form (CRF) 37_cpx: an old strain in Cameroon composed of diverse, genetically distant lineages of subtypes A and G / R. Powell, J. Zhao, F. Konings, S. Tang, L. Ewane, S. Burda, M. Urbanski, D. Saa, I. Hewlett I, P. Nyambi. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007. Vol. 23 (7). P. 923–933.
 185. Genetic analysis of HIV-1 strains in rural eastern Cameroon indicates the evolution of second-generation recombinants to circulating recombinant forms / F. Konings, G. Haman, Y. Xue, M. Urbanski, K. Hertzmark, A. Nanfack, J. Achkar, S. Burda, P. Nyambi. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006. Vol. 42 (3). P. 331–341.
 186. Preston B.D., Poiesz B.J., Loeb L.A. Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase. *Science*. 1988. Vol. 242 (4882). P. 1168–1171.
 187. Recombination following superinfection by HIV-1 / G. Fang, B. Weiser, C. Kuiken, S. Philpott, S. Rowland-Jones, F. Plummer, J. Kimani, B. Shi, R. Kaul, J. Bwayo, O. Anzala, H. Burger. *AIDS*. 2004. Vol. 18 (2). P. 153–159.

188. Identification of a new HIV-2 subtype based on phylogenetic analysis of full-length genomic sequence / J. Yamaguchi, S.G. Devare, C.A. Brennan. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2000. Vol. 16. P. 925–930.
189. HIV-1 subtypes: implications for epidemiology, pathogenicity, vaccines and diagnostics / Workshop Report from the European Commission (DG XII, INCO-DC) and the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. *AIDS*. 1997. Vol. 1. P. 17–36.
190. Full genome sequences of human immunodeficiency virus type 1 subtypes G and A/G intersubtype recombinants / J. Carr, M. Salminen, J. Albert [et al]. *Virology* 1998. Vol. 247. P. 22–31.
191. Bekker L.G., Moodie Z., Grunenberg N. Subtype C ALVAC-HIV and bivalent subtype C gp120/MF59 HIV-1 vaccine in low-risk, HIV-uninfected, South African adults: a phase 1/2 trial. *Lancet. HIV* 2018. Vol. 8. P. 30071–30077.
192. Barouch D.H., Tomaka F.L., Wegmann F. Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19). *Lancet*. 2018. Vol. 392. P. 232–243.
193. Rerks-Ngarm S., Pitisuttithum P., Nitayaphan S. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med*. 2009. Vol. 361. P. 2209–2220.
194. Korber B., Gaschen B., Yusim K., Thakallapally R., Kesmir C., Detours V. Evolutionary and immunological implications of contemporary HIV-1 variation. *Br Med Bull*. 2001. Vol. 58. P. 19–42.
195. Nickle D.C., Jensen M.A., Gottlieb G.S. Consensus and ancestral state HIV vaccines. *Science*. 2003. Vol. 299. P. 1515–1518.
196. Marzetta C.A., Lee S.S., Wrobel S.J., Singh K.J., Russell N., Esparza J. The potential global market size and public health value of an HIV-1 vaccine in a complex global market. *Vaccine*. 2010. Vol. 28. P. 4786–4797.

197. Kantor R., Katzenstein D.A., Efron B. Impact of HIV-1 subtype and antiretroviral therapy on protease and reverse transcriptase genotype: results of a global collaboration. *PLoS Med.* 2005; 2: e112.
198. Aldrich C., Hemelaar J. Global HIV-1 diversity surveillance. *Trends Mol Med.* 2012. Vol. 18. P. 691–694.
199. Volz E.M., Le Vu S., Ratmann O. Molecular epidemiology of HIV-1 subtype B reveals heterogeneous transmission risk: implications for intervention and control. *J Infect Dis.* 2018. Vol. 217. P. 1522–1529.
200. Genetic analysis of human immunodeficiency virus type 1 strains from patients in Cyprus: identification of a new subtype designated subtype I / L.G. Kostrikis, E. Bagdades, Y. Cao [et al]. *J. Virol.* 1995. Vol. 69. P. 6122–6130.
201. Oster A.M., Switzer W.M., Hernandez A.L. Increasing HIV-1 subtype diversity in seven states, United States, 2006–2013. *Ann Epidemiol.* 2017. Vol. 27. P. 244–251.
202. Regional clustering of shared neutralization determinants on primary isolates of clade C human immunodeficiency virus type 1 from South Africa / R. Bures, L. Morris, C. Williamson [et al]. *J. Virol.* 2002. Vol. 76. P. 2233–2244.
203. Cellular immunity to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) clades: relevance to HIV-1 vaccine trials in Uganda / H. Cao, I. Mani, R. Vincent [et al]. *J. Infect. Dis.* 2000. Vol. 182. P. 1350–1356.
204. Clade B-based HIV-1 vaccines elicit cross-clade cytotoxic T lymphocyte reactivities in uninfected volunteers / G. Ferrari, W. Humphrey, M.J. McElrath [et al]. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1997. Vol. 94. P. 1396–1401.
205. Cross-reactions between the cytotoxic T-lymphocyte responses of human immunodeficiency virus-infected African and European patients / D.

- Durali, J. Morvan, F. Letourneur [et al]. *J. Virol.* 1998. Vol. 72. P. 3547–3553.
206. Evaluation of United States-licensed human immunodeficiency virus immunoassays for detection of group M viral variants / W.H. Koch, P.S. Sullivan, C. Roberts [et al]. *J. Clin. Microbiol.* 2001. Vol. 39. P. 1017–1020.
207. Estimated global distribution and regional spread of HIV-1 genetic subtypes in the year 2000 / S. Osmanov, C. Pattou, N. Walker [et al]. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2002. Vol. 29. P. 184–190.
208. Lihana R.W., Ssemwanga D., Abimiku A., Ndembi N. Update on HIV-1 diversity in Africa: a decade in review. *AIDS Rev 2012.* Vol. 14. P. 83–100.
209. Ngcapu S., Theys K., Libin P. Characterization of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-associated mutations in the RNase H region of HIV-1 subtype c infected individuals. *Viruses.* 2017. Vol. 3. P. 9.
210. Sivay M.V., Hudelson S.E., Wang J. HIV-1 diversity among young women in rural South Africa: HPTN 068. *PLoS One.* 2018; 13:e0198999.
211. Gounder K., Oyaro M., Padayachi N. Complex subtype diversity of HIV-1 among drug user in major Kenyan cities. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2017. Vol. 33. P. 500–510.
212. Billings E., Sanders-Buell E., Bose M. HIV-1 genetic diversity among incident infections in Mbeya, Tanzania. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2017. Vol. 33. P. 373–381.
213. Lee G.Q., Bangsberg D.R., Mo T. [et al]. Prevalence and clinical impacts of HIV-1 intersubtype recombinants in Uganda revealed by near-full-genome population and deep sequencing approaches. *AIDS.* 2017. Vol. 31. P. 2345–2354.

214. Pillay D., Herbeck J., Cohen M.S. PANGEA-HIV: phylogenetics for generalised epidemics in Africa. *Lancet Infect Dis.* 2015. Vol. 15. P. 259–261.
215. Nii-Trebi N.I., Brandful J.A., Ibe S. Dynamic HIV-1 genetic recombination and genotypic drug resistance among treatment-experienced adults in northern Ghana. *J Med Microbiol.* 2017. Vol. 66. P. 1663–1672.
216. Janssens W., Salminen M.O., Laukkanen T. Near full-length genome analysis of HIV type 1 CRF02_AG subtype C and CRF02_AG subtype G recombinants. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2000. Vol. 16. P. 1183–1189.
217. Nanfack A.J., Redd A.D., Bimela J.S. Multimethod longitudinal HIV drug resistance analysis in antiretroviral-therapy-naive patients. *J Clin Microbiol.* 2017. Vol. 55. P. 2785–2800.
218. Sallam M., Esbjörnsson J., Baldvinsdóttir G. Molecular epidemiology of HIV-1 in Iceland: early introductions, transmission dynamics and recent outbreaks among injection drug users. *Infect Genet Evol.* 2017. Vol. 49. P. 157–163.
219. Tumiotto C., Bellecave P., Recordon-Pinson P. Diversity of HIV-1 in Aquitaine, Southwestern France, 2012–2016. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2018. Vol. 34. P. 471–473.
220. Hebberecht L., Vancoillie L., Schauvliege M. Frequency of occurrence of HIV-1 dual infection in a Belgian MSM population. *PLoS One.* 2018; 13:e0195679.
221. Alexiev I., Lo Presti A., Dimitrova R. Origin and spread of HIV-1 subtype B among heterosexual individuals in Bulgaria. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2018. Vol. 34. P. 244–253.
222. Wang X., Zhang M., Li J. Genetic characterization of a unique recombinant strain identified in Yunnan with genome comprising B and C. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2017. Vol. 33. P. 614–620.

223. Chen M., Ma Y., Chen H. HIV-1 genetic transmission networks among men who have sex with men in Kunming, China. *PLoS One*. 2018; 13:e0196548.
224. Li K., Ou W., Feng Y. Near Full-Length Genomic Characterization of a Novel HIV Type 1 Recombinant Form (CRF01_AE/B) Identified from Anhui, China. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018. [Epub ahead of print]
225. Wu Y., Ren X., Yin D. Characterization of a novel HIV-1 unique recombinant form between CRF07_BC and CRF55_01B in men who have sex with men in Guangzhou, China. *PLoS One*. 2017; 12:e0175770.
226. Miao J., Ran J., Song Y. Characterization of a novel HIV-1 circulating recombinant form, CRF01_AE/B'/C (CRF96_cpx), in Yunnan, China. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018. Vol. 34. P. 393–397.
227. Kong D., Wang Y., Wang C. Characterization of a new HIV-1 CRF01_AE/ CRF07_BC recombinant virus in Guangxi, China. *AIDS Res Hum Retro viruses*. 2017. Vol. 33. P. 1166–1170.
228. Ueda S., Witaningrum A.M., Khairunisa S.Q. Genetic Diversity and Drug Resistance of HIV-1 Circulating in North Sulawesi, Indonesia. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018. [Epub ahead of print]
229. Zhang L., Wang B., Liang Y. Phylogenetic characteristics of HIV-1 among travelers entering China from Myanmar: a retrospective study. *J Med Virol*. 2017. Vol. 89. P. 1404–1411.
230. Sharma A.L., Singh T.R., Devi K.R., Singh L.S. Molecular epidemiology of HIV-1 among the HIV infected people of Manipur, Northeastern India: emergence of unique recombinant forms. *J Med Virol*. 2017. Vol. 89. P. 989–999.
231. Sallam M., Ingman M. Genetic characterization of human immunodeficiency virus type 1 transmission in the Middle East and North Africa. *Heliyon*. 2017; 3:e00352.

232. Daw M.A., El-Bouzedi A., Ahmed M.O., Dau A.A. The Libyan Study Group of Hepatitis & HIV. Molecular and epidemiological characterization of HIV-1 subtypes among Libyan patients. *BMC Res Notes*. 2017. Vol. 10. P. 170.
233. HIV sequence database. Distribution of all HIV-1 sequences: WORLD [On line]. 2019. Available from <https://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/geo/geo.comp> [Accessed 15 February 2019].
234. Выявление первых случаев инфицирования вирусом иммунодефицита человека в Ленинграде / А.П. Козлов, А.В. Емельянов, А.Г. Малых, В.В. Касаткин и др. *Иммунология*. 1990. №5. С. 9–11.
235. Эпидемиологическое исследование первого случая СПИДа, обнаруженного у гражданина СССР / В.В. Покровский, З.К. Янкина, В.И. Покровский и др. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 1987. № 12. С. 8–11.
236. Epidemiology of HIV infection in St. Petersburg, Russia / A.P. Kozlov, G.V. Volkova, A.G. Malykh [et al]. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 1993. Vol. 6. P. 208–212.
237. Molecular epidemiology of HIV-1 in St. Petersburg, Russia / O. Barabitskaya, A. Malykh, A. Emeljanov [et al]. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1995. Vol. 11. P. 145.
238. Genetic heterogeneity of HIV type 1 in Russia: identification of H variants and relationship with epidemiological data / A. Bobkov, R. Cheingsong-Popov, L. Selimova [et al]. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1996. Vol. 12. P. 1687–1690.
239. Molecular epidemiology and MT-2 cell tropism of Russian HIV type 1 variant / T. Leitner, G. Korovina, S. Marquina [et al]. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1996. Vol. 12. P. 1595–1603.

240. Genetic characterization of HIV-1 strains in the Baltic countries and Russia / K. Liitsola, T. Laukkanen, A. Denisova [et al]. *Scand. J. Infect. Dis.* 1996. Vol. 28. P. 537–541.
241. Simultaneous introduction of distinct HIV-1 subtypes into different risk groups in Russia, Byelorussia and Lithuania / V.V. Lukashov, M.T. Cornelissen, J. Goudsmit [et al]. *AIDS*. 1995. Vol. 9. P. 435–439.
242. Субтипы ВИЧ-1 в России в 1987-1998 гг. / А.Ф. Бобков, Е.В. Казеннова, Л.М. Селимова и др. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 1999. № 1. С. 43–45.
243. Закономерности ранней фазы эпидемии ВИЧ/СПИД / А.П. Козлов, А.В. Емельянов, С.В. Веревошкин, Э.В. Карамов // *Русский журнал ВИЧ/СПИД и родственные проблемы*. 1997. Т. 1. № 1. С. 5–28.
244. Изучение антигенного разнообразия ВИЧ-1 в различных регионах Украины: разные субтипы в разных городах. / А.А. Набатов, А.Э. Машарский, С.В. Веревошкин и др. *Русский журнал ВИЧ/СПИД и родственные проблемы*. 1998. Т.2. № 1. С. 11–18.
245. An HIV type 1 epidemic among injecting drug users in the former Soviet Union caused by a homogeneous subtype A strain / A. Bobkov, R. Cheingsong-Popov, L. Selimova [et al]. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1997. Vol. 13. P. 195–201.
246. Extreme founder effect in an HIV type 1 subtype A epidemic among drug users in Svetlogorsk, Belarus / V.V. Lukashov, E.V. Karamov, V.F. Eremin [et al]. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1998. Vol. 14. P. 1299–1303.
247. Novitsky V.A. Molecular epidemiology of an HIV-1 subtype A subcluster among injection drug users in the Southern Ukraine / V.A. Novitsky, M.A. Montano, M. Essex [et al]. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1998. Vol. 14. P. 1079–1085.
248. Серотипическая стратификация ВИЧ-1 в популяции внутривенных наркоманов на юге/юге-востоке Украины / М.Ю. Щелканов, Н.Г.

- Ярославцева, А.А. Набатов, А.Э. Машарский и др. *Вопросы вирусологии*. 1998. Т. 43. С. 176–182.
249. HIV-1 genetic subtype A/B recombinant strain causing an explosive epidemic in injecting drug users in Kaliningrad / K. Liitsola, I. Tashkinova, T. Laukkanen [et al]. *AIDS*. 1998. Vol.12. P. 1907–1919.
250. Molecular cloning and analysis of full-length genome of HIV type 1 strains prevalent in countries of the former Soviet Union / A.E. Masharsky, N.A. Klimov, A.P. Kozlov [et al]. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2003. Vol. 19. P.933–939.
251. Peeters M. Recombinant HIV sequences: Their role in the global epidemic / HIV Sequence Compendium 2000. Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory, *Los Alamos, NM*. 2000. P. 39–54.
252. Two viral strains and a possible novel recombinant are possible for the explosive injecting drug use-associated HIV type 1 epidemic in Estonia / V. Zetterberg, V. Ustina, K. Liitsola [et al]. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2004. Vol. 20. P. 1148–1156.
253. Intrahost human immunodeficiency virus type 1 evolution is related to length of the immunocompetent period / V.V. Lukashov, C.L. Kuiken, J. Goudsmit [et al]. *J. Virol*. 1995. Vol. 69. P. 6911–6916.
254. Determination of HIV type 1 CRF01AE gag p17 and env-V3 consensus sequences for HIV/AIDS vaccine design / T. Hamano, P. Sawanpanyalert, H. Yanai [et al]. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2004. Vol. 20. P. 337–340.
255. Using phylogenetic analysis to trace HIV-1 migration among western European injecting drug users seroconverting from 1984 to 1997 / E.L. Op de Coul, M. Prins, M. Cornelissen [et al]. *AIDS*. 2001. Vol. 15. P. 257–266.
256. Ustina V. Epidemiology of HIV in Estonia / V. Ustina, K. Zilmer, L. Tammai [et al]. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2001. Vol. 17. P. 81–85.

257. Julg B., Goebel F.D. HIV Genetic Diversity: Any Implications for Drug Resistance? *Infection*. 2005. Vol. 33. P. 299–301.
258. Vella S., Palmisano L. The Global Status of Resistance to Antiretroviral Drugs. *CID*. 2005. Vol. 41. P. 239–246.
259. O’Neil P.K., Sun G., Yu H. Mutational analysis of HIV-1 long terminal repeats to explore the relative contribution of reverse transcriptase and RNA polymerase II to viral mutagenesis. *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. P. 38053–38061.
260. Perelson A.S., Neumann A.U., Markowitz M. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life span, and viral generation time. *Science*. 1996. Vol. 271. P. 1582–1586.
261. Ribeiro R.M., Bonhoeffer S. Production of resistant HIV mutants during antiretroviral therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. Vol. 97. P. 7681–7686.
262. Furtado M.R., Callaway D.S., Phair J.P. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. *New Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 1614 – 1622.
263. Eshleman S.H., Guay L.A., Wang J. Distinct patterns of emergence and fading of K103N and Y181C in women with subtype A vs D after single-dose nevirapine: HIVNET 012. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2005. Vol. 40. P. 24–29.
264. Youle M. Overview of boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007. Vol. 60 (6). P. 1195–1205.
265. Nijhuis M., Schuurman R., de Jong D. Increased fitness of drug resistant HIV-1 protease as a result of acquisition of compensatory mutations during suboptimal therapy. *AIDS*. 1999. Vol. 13. P. 2349–2359.

266. Tapper M.L., Daar E.S., Piliero P.J. Strategies for Initiating Combination antiretroviral Therapy. *AIDS Patient Care and STDs*. 2005. Vol. 19 (4). P. 224–238.
267. Deeks S.G. Treatment of antiretroviral-drug - resistant HIV-1 infection. *Lancet*. 2003. Vol. 362. P. 2002–2011.
268. Halfon P., Durant J., Clevenbergh P. Kinetics of disappearance of resistance mutations and reappearance of wild-type during structured treatment interruptions. *AIDS*. 2003. Vol. 17. P. 1351–1361.
269. Wisniewski M., Balakrishnan M., Palaniappan C., Fay P.J., Bambara R.A. The sequential mechanism of HIV reverse transcriptase RNase H. *J.Biol. Chem*. 2000. Vol.275. P.37664 – 37671.
270. Stadeli K.M., Richman D.D. Rates of emergence of HIV drug resistance in resourcelimited settings: a systematic review. *Antivir Ther*. 2013. Vol. 18. P. 115–123.
271. Brehm J.H., Koontz D., Meteer J.D. Selection of mutations in the connection and RNase H domains of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase that increase resistance to 3-Azido-3'-deoxythymidine resistance. *J. Virol*. 2007. Vol.81. P.7852–7859.
272. Paolucci S., Baldanti F., Campanini G. NNRTI-selected mutations at codon 190 of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase decrease susceptibility to stavudine and zidovudine. *Antiviral Res*. 2007. Vol.76. P.99–103.
273. Paolucci S., Baldanti F., Maga G. Gln145Met/Leu changes in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase confer resistance to nucleoside and nonnucleoside analogs and impair virus replication. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2004. Vol. 48. P. 4611–4617.
274. Nikolenko G.N., Delviks-Frankenberry K.A., Pathak V.K. A Novel Molecular Mechanism of Dual Resistance to NRTIs and NNRTIs. *J. Virol*. 2010. Vol. 84. P. 5238–5249.

275. Yap S.H., Sheen C.W., Fahey J. N348I in the connection domain of HIV-1 reverse transcriptase confers zidovudine and nevirapine resistance. *PloS Med.* 2007. Vol. 4. P. 1887–1900.
276. Hachiya A., Kodama E.N., Sarafianos S.G. Amino acid mutation N348I in the connection subdomain of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase confers multiclass resistance to nucleoside and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J. Virol.* 2008. Vol.82. P. 3261–3270.
277. Gupta S., Fransen S., Paxinos E. Infrequent occurrence of mutations in the C-terminal region of reverse transcriptase modulates susceptibility to RT inhibitors. *Antivir. Ther.* 2006. Vol. 11. P. 143.
278. Hachiya A., Shimane K., Sarafianos S.G. Clinical relevance of substitutions in the connection subdomain and RNase H domain of HIV-1 reverse transcriptase from a cohort of antiretroviral treatment-naïve patients. *Antiviral Res.* 2009. Vol .82. P. 115–121.
279. Wisniewski M., Balakrishnan M., Palaniappan C., Fay P.J., Bambara R.A. The sequential mechanism of HIV reverse transcriptase RNase H. *J.Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. P. 37664–37671.
280. DeStefano J.J., Mallaber L.M., Rodriguez L., Fay P.J., Bambara R.A., Requirements for strand transfer between internal regions of heteropolymer templates by human immunodeficiency virus reverse transcriptase. *J. Virol.* 1992. Vol. 66. P.6370–6378.
281. Huber H.E., Richardson C.C. Processing of the primer for plus strand DNA synthesis by human immunodeficiency virus 1 reverse transcriptase. *J.Biol. Chem.* 1990. Vol. 265. P. 10565–10573.
282. SPREAD programme, 2008. Transmission of drug-resistant HIV-1 in Europe remains limited to single classes. *AIDS Rev.* 2008. Vol. 22. P. 625–635.

283. Nikolenko G.N., Palmer S., Maldarelli F. Mechanism for nucleoside analog-mediated abrogation of HIV-1 replication: Balance between RNase H activity and nucleotide excision. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2005. Vol. 102. P. 2093–2098.
284. Brehm J.H., Koontz D., Meteer J.D. Selection of mutations in the connection and RNase H domains of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase that increase resistance to 3-Azido-3'-deoxythymidine resistance. *J. Virol.* 2007. Vol. 81. P. 7852–7859.
285. Blanca G., Baldanti F., Paolucci S. Nevirapine resistance mutation at codon 181 of the HIV-1 reverse transcriptase confers stavudine resistance by increasing nucleotide substrate discrimination and phosphorolytic activity. *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. P. 15469–15472.
286. Poveda E., de Mendoza C., Pattery T. Phenotypic impact of resistance mutations on etravirine susceptibility in HIV patients with prior failure to nonnucleoside analogues. *AIDS.* 2008. Vol. 22. P. 2395–2398.
287. Sluis-Cremer N., Tachedjian G. Mechanisms of inhibition of HIV replication by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Virus Res.* 2008. Vol. 134. P. 147–156.
288. Radzio J., Sluis-Cremer N. Efavirenz accelerates HIV-1 reverse transcriptase ribonuclease H cleavage, leading to diminished zidovudine excision. *Mol. Pharmacol.* 2008. Vol. 73. P. 601–606.
289. Shaw-Reid C.A., Feuston B., Munshi V. Dissecting the effects of DNA polymerase and ribonuclease H inhibitor combinations on HIV-1 reverse-transcriptase activities. *Biochemistry.* 2005. Vol. 44. P. 1595–1606.
290. Hang J.Q., Li Y., Yang Y. Substrate-dependent inhibition or stimulation of HIV RNase H activity by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2007. Vol. 352. P. 341–350.

291. Abbondanzieri E.A., Bokinsky G., Rausch J.W. Dynamic binding orientations direct activity of HIV reverse transcriptase. *Nature*. 2008. Vol. 453. P. 184–189.
292. Grobler J.A., Dornadula G., Rice M.R. HIV-1 reverse transcriptase plus-strand initiation exhibits preferential sensitivity to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in vitro. *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282. P. 8005–8010.
293. Liu S., Abbondanzieri E.A., Rausch J.W., Le Grice S.F., Zhuang X. Slide into action: dynamic shuttling of HIV reverse transcriptase on nucleic acid substrates. *Science*. 2008. Vol. 322. P. 1092–1097.
294. Sristava S., Sluis-Cremer N., Tachedjian G. Dimerization of human immunodeficiency type 1 reverse transcriptase as an antiviral target. *Curr. Pharm. Des.* 2006. Vol. 12. P. 1879–1894.
295. Tachedjian G., Moore K.L., Goff S.P., Sluis-Cremer N. Efavirenz enhances the proteolytic processing of an HIV-1 pol polyprotein precursor and reverse transcriptase homodimer formation. *FEBS Lett.* 2005. Vol. 579. P. 379–384.
296. Requejo H. Worldwide molecular epidemiology of HIV. *Rev Saúde Pública*. 2006. Vol. 40 (2). P. 331–345.
297. Lobato R.L., Kim E.Y., Kagan R.M. Genotypic and phenotypic analysis of novel 15-base insertion occurring between codons 69 and 70 of HIV type 1 reverse transcriptase. *AIDS Res. Hum. Retrovirus*. 2002. Vol. 18 (10). P. 733–736.
298. 47. Pao D., Fisher M., Hué S. Transmission of HIV-1 during primary infection: relationship to sexual risk and sexually transmitted infections. *AIDS*. – 2005. – Vol. 19. – P. 85 – 90.
299. Shafer R.W., Schapiro J.M. HIV-1 drug resistance mutations: an updated framework for the second decade of HAART. *AIDS Rev.* – 2008. Vol. 10. P. 67–84.

300. Napravnik S., Keys J.R., Ouiniivan E.B. Triple-class antiretroviral drug resistance: risk and predictors among HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2007. Vol 21(7). P. 825–834.
301. Svarovskaia E.S., Cheslock S.R., Zhang W.H., Hu W.S., Pathak V.K. retroviral mutation rates and reverse transcriptase fidelity. *Front. Biosci.* 2003. Vol. 8. P. 117–134.
302. Wisniewski M., Balakrishnan M., Palaniappan C., Fay P.J., Bambara R.A. The sequential mechanism of HIV reverse transcriptase RNase H. *J.Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. P. 37664–37671.
303. Wagner T.A., Frencel L.M. Clinical significance of HIV-1 Drug Resistance Mutations. *Lab. Med.* 2006. Vol. 37 (9). P. 554–561.
304. Pathak V.K. A Novel Molecular Mechanism of Dual Resistance to NRTIs and NNRTIs. *J. Virol.* 2010. Vol. 84. P. 5238–5249.
305. Casado J.L., Moreno A., Hertods K. Extend and importance of cross-resistance to efavirenz after nevirapine failure. *AIDS Res. Hum.Retrovirus.* 2002. Vol. 18 (11). P. 771–775.
306. Sluis-Cremer N., Tachedjian G. Mechanisms of inhibition of HIV replication by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Virus Res.* 2008. Vol.134. P.147–156.
307. Hang J.Q., Li Y., Yang Y. Substrate-dependent inhibition or stimulation of HIV RNase H activity by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007. Vol. 352. P. 341–350.
308. Tachedjian G., Moore K.L., Goff S.P., Sluis-Cremer N. Efavirenz enhances the proteolytic processing of an HIV-1 pol polyprotein precursor and reverse transcriptase homodimer formation. *FEBS Lett.* 2005. Vol. 579. P. 379–384.
309. Lubber A. Genetic barriers to resistance and impact on clinical response. *MedGenMed.* 2005. Vol. 7 (3). P. 69.

310. Hsu R.K., Wainberg M.A. Do new protease inhibitors offer improved sequencing options? Issues of PI resistance and sequencing. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004. Vol. 35. P. 13–21.
311. Kempf D., King M., Bernstein B. Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. *J Infect Dis.* 2004. Vol. 189 (1). P. 51–60.
312. Farthing C., Khanlou H., Yeh V. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of abacavir, lamivudine and tenofovir in the treatment naive HIVinfected patients. *Antivir Ther.* 2003. Vol. 8 (1). P. 43.
313. Gallant J., Gerondelis P., Wainberg M. Nucleoside and nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitors: a clinical review of antiretroviral resistance. *Antivir Ther.* 2003. Vol. 8 (6). P. 489–506.
314. Landman R., Peytavin G., Descamps D. Low genetic barrier to resistance is a possible cause of early virologic failures in once-daily regimen of abacavir, lamivudine, and tenofovir: the Tonus study. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* 2004. Vol. 11. P. 52.
315. Ruane P., Luber A., Akil B. Factors influencing selection of K65R mutation among patients receiving tenofovir (TDF) containing regimens. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. *Antivir Ther.* 2003. Vol. 8(1). P. 582.
316. Shafer R.W., Schapiro J.M. HIV-1 drug resistance mutations: an updated framework for the second decade of HAART. *AIDS Rev.* 2008. Vol. 10. P. 67–84.
317. Boyer P.L., Sarafianos S.G., Arnold E., Hughes S.H. Selective excision of AZTMP by drug-resistant human immunodeficiency virus reverse transcriptase. *J Virol.* 2001. Vol. 75. P. 4832–4842.

318. Marcelin A.G., Delaugerre C., Wirden M. Thymidine analogue reverse transcriptase inhibitors resistance mutations profiles and association to other nucleoside reverse transcriptase inhibitors resistance mutations observed in the context of virological failure. *J Med Virol.* 2004. Vol. 72. P. 162–165.
319. Sluis-Cremer N., Arion D., Parniak M.A. Molecular mechanisms of HIV1 resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs). *Cell Mol Life Sci.* 2000. Vol. 57. P. 1408–1422.
320. Kellam P., Boucher C.A., Tijnagel J.M., Larder B.A. Zidovudine treatment results in the selection of human immunodeficiency virus type 1 variants whose genotypes confer increasing levels of drug resistance. *J Gen Virol.* 1994. Vol. 75. P. 341–351.
321. Meyer P.R., Matsuura S.E., Mian A.M., So A.G., Scott W.A. A mechanism of AZT resistance: an increase in nucleotide-dependent primer unblocking by mutant HIV-1 reverse transcriptase. *Mol Cell.* 1999. Vol. 4. P. 35–43.
322. Meyer P.R., Matsuura S.E., Tolun A.A. Effects of specific zidovudine resistance mutations and substrate structure on nucleotide-dependent primer unblocking by human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002. Vol. 46. P. 1540–1545.
323. Flandre P., Descamps D., Joly V. A survival method to estimate the time to occurrence of mutations: an application to thymidine analogue mutations in HIV-1–infected patients. *J Infect Dis.* 2004. Vol. 189. P. 862–70.
324. Yahi N., Fantini J., Henry M., Tourres C., Tamalet C. Structural analysis of reverse transcriptase mutations at codon 215 explains the predominance of T215Y over T215F in HIV-1 variants selected under antiretroviral therapy. *J Biomed Sci.* 2005. Vol. 12. P. 701–710.
325. Parikh U.M., Koontz D.L., Chu C.K., Schinazi R.F., Mellors J.W. In vitro activity of structurally diverse nucleoside analogs against human

- immunodeficiency virus type 1 with the K65R mutation in reverse transcriptase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005. Vol. 49. P. 1139–1144.
326. Bazmi H.Z., Hammond J.L., Cavalcanti S.H., Chu C.K., Schinazi R.F., Mellors J.W. In vitro selection of mutations in the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase that decrease susceptibility to (-)-beta-D-dioxolane-guanosine and suppress resistance to 3-azido-3-deoxythymidine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000. Vol. 44. P. 1783–1788.
327. Meyer P.R., Matsuura S.E., Zonarich D. Relationship between 3-azido-3-deoxythymidine resistance and primer unblocking activity in foscarnet-resistant mutants of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *J Virol* 2003. Vol. 77. P. 6127–6137.
328. Parikh U.M., Bacheler L., Koontz D.L., Mellors J.W. The K65R mutation in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase exhibits bidirectional phenotypic antagonism with thymidine analog mutations. *J Virol.* 2006. Vol. 80. P. 4971–4977.
329. Parikh U.M., Sluis-Cremer N., Mellors J.W. Kinetic mechanism by which thymidine analog mutations antagonize K65R in HIV-1 reverse transcriptase. *Antivir Ther.* 2005. Vol. 10. P. 95.
330. Segondy M., Montes B. Prevalence and conditions of selection of the K65R mutation in the reverse transcriptase gene of HIV-1. *J Acquir Immun Defic Syndr.* 2005. Vol. 38. P. 110–111.
331. Valer L., Martin-Carbonero L., de Mendoza C., Corral A., Soriano V. Predictors of selection of K65R: tenofovir use and lack of thymidine analogue mutations. *AIDS.* 2004. Vol. 18. P. 2094–2096.
332. Winston A., Pozniak A., Mandalia S., Gazzard B., Pillay D., Nelson M. Which nucleoside and nucleotide backbone combinations select for the K65R mutation in HIV-1 reverse transcriptase. *AIDS.* 2004. Vol. 18. P. 949–951.

333. Gallant J.E., Staszewski S., Pozniak A.L. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004. Vol. 292. P. 191–201.
334. Khanlou H., Yeh V., Guyer B., Farthing C. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of therapy containing once-daily abacavir, lamivudine, and tenofovir DF in treatment-naive HIV-infected patients. *AIDS. Patient Care STDS* 2005. Vol. 19. P. 135–140.
335. Miller M.D., Margot N.A., McColl D.J., Wrin T., Coakley D.F., Cheng A.K. Characterization of resistance mutation patterns emerging over 2 years during first-line antiretroviral treatment with tenofovir DF or stavudine in combination with lamivudine and efavirenz. *Antivir Ther*. 2003. Vol. 8. P. 151.
336. Roge B.T., Katzenstein T.L., Obel N. K65R with and without S68: a new resistance profile in vivo detected in most patients failing abacavir, didanosine and stavudine. *Antivir Ther*. 2003. Vol. 8. P. 173–182.
337. Markowitz M. Targeting Integrase: mechanisms of action and mechanisms of resistance to integrase inhibitors. Clinical Care Options. 2008. URL:<http://www.clinicaloptions.com/HIV>
338. Integrase and integration: biochemical activities of HIV-1 integrase / O. Delelis, K. Carayon, A. Saib [et al]. *Retrovirology*. 2008. Vol. 5. P. 114–126.
339. Dobard C.W., Briones M.S., Chow S.A. Molecular mechanisms by which HIV-1 integrase stimulates the early steps of reverse transcription. *J. Virol*. 2007. Vol. 81 (18). P. 10037–10046.
340. Summa V., Petrocchi A., Bonelli F. Discovery of raltegravir, a potent, selective orally bioavailable HIV-integrase inhibitor for the treatment of HIV-AIDS infection. *J. Med. Chem*. 2008. 51 (18). P. 5843–5855.
341. Shimura K., Kodama E., Sakagami Y. Broad antiretroviral activity and resistance profile of the novel human immunodeficiency virus integrase

- inhibitor elvitegravir (JTK-303/GS-9137). *J. Virol.* 2008. Vol. 82 (2). P. 764–774.
342. Demarest J., Underwood M., St Clair M., Dorey D., Brown D., Zolopa A. Short communication: dolutegravir-based regimens are active in integrase strand transfer inhibitor-naive patients with nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2018. Vol. 34 (4). P. 343–346.
343. Unger N.R., Worley M.V., Kisgen J.J., Sherman E.M., Childs-Kean L.M. Elvitegravir for the treatment of HIV. *Expert Opin. Pharmacother.* 2016. Vol. 17 (17). P. 2359–2370.
344. Rathbun R.C., Lockhart S.M., Miller M.M., Liedtke M.D. Dolutegravir, a second-generation integrase inhibitor for the treatment of HIV-1 infection. *Ann. Pharmacother.* 2014. Vol. 48 (3). P. 395–403.
345. Di Santo R. Inhibiting the HIV integration process: past, present, and the future. *J. Med. Chem.* 2014. Vol. 57 (3). P. 539–566.
346. Jones G.S., Yu F., Zeynalzadegan A. Preclinical evaluation of GS-9160, a novel inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 integrase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009. Vol. 53 (3). P. 1194–1203.
347. Ramkumar K., Serrao E., Odde S., Neamati N. HIV-1 integrase inhibitors: 2007–2008 update. *Med. Res. Rev.* 2010. Vol. 30 (6). P. 890–954.
348. Goethals O., Van Ginderen M., Vos A. Resistance to raltegravir highlights integrase mutations at codon 148 in conferring cross-resistance to a second-generation HIV-1 integrase inhibitor. *Antiviral Res.* 2011. Vol. 91 (2). P. 167–176.
349. Bar-Magen T., Sloan R.D., Donahue D.A. Identification of novel mutations responsible for resistance to MK-2048, a second-generation HIV-1 integrase inhibitor. *J. Virol.* 2010. Vol. 84 (18). P. 9210–9216.

350. Pandey K.K., Bera S., Vora A.C., Grandgenett D.P. Physical trapping of HIV-1 synaptic complex by different structural classes of integrase strand transfer inhibitors. *Biochemistry*. 2010. Vol. 49 (38). P. 8376–8387.
351. Marsden M.D., Avancena P., Kitchen C.M., Hubbard T., Zack J.A. Single mutations in HIV integrase confer high-level resistance to raltegravir in primary human macrophages. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011. Vol. 55 (8). P. 3696–3702.
352. Zhang D., Debnath B., Yu S. Design and discovery of 5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-carboxamide inhibitors of HIV-1 integrase. *Bioorg. Med. Chem.* 2014 Epub ahead of print.
353. Heredia A., Hassounah S., Medina-Moreno S. Monotherapy with either dolutegravir or raltegravir fails to durably suppress HIV viraemia in humanized mice. *J Antimicrob Chemother.* 2017. Vol. 72. P. 2570–2573.
354. Kovarova M., Benhabbour S.R., Massud I. Ultra-long-acting removable drug delivery system for HIV treatment and prevention. *Nat Commun.* 2018. Vol. 9. P. 41–56.
355. Malet I., Subra F., Charpentier C. Mutations located outside the integrase gene can confer resistance to HIV-1 integrase strand transfer inhibitors. *Biol.* 2017. Vol. 8: e00922–17.
356. Hachiya A., Kirby K.A., Ode H. Disruption of HIV-1 LTR sequence by a nucleocapsid mutation leads to DTG resistance. In: Abstracts of the *CROI, Washington, US*. 2019. Abstract 74.
357. Van Duyne R., Kuo L.S., Pham P. Mutations in the HIV-1 envelope glycoprotein can broadly rescue blocks at multiple steps in the virus replication cycle. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019. Vol. 116. P. 9040–9049.
358. Wei X., Lipscomb J.T., Santos Tino A. LTR translocation mutations under high-level cabotegravir maintain HIV replication. In: Abstracts of the *CROI, Seattle, US*. 2019. Abstract 545LB.

359. Cahn P., Pozniak A.L., Mingrone H. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet*. 2013. Vol. 382. P. 700–708.
360. Хоффман К., Ю.К. Рокштро. Лечение ВИЧ-инфекции 2009. М.: Р.Валент. 2010. 648 с.
361. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS., United Nations. Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS epidemic: 2013. Geneva: UNAIDS. 2013. 198 p.
362. Goosby E. The President's Emergency Plan for AIDS Relief: marshalling all tools at our disposal toward an AIDS-free generation. *Health Aff (Millwood)*. 2012. Vol. 31 (7). P. 1593–1598.
363. Prevention of mother-to-child HIV transmission cascade in China: a systematic review and meta-analysis / H. Zeng, E.P. Chow, Y. Zhao, Y. Wang, M. Tang, L. Li, X. Tang, X. Liu, Y. Zhong, A. Wang, Y.R. Lo, L. Zhang. *Sex Transm Infect*. 2016. Vol. 92 (2). P. 116–123.
364. UNICEF. Progress for Children: Beyond Averages - Learning from the MDGs (No. 11). 2015 June; 68 p.
365. UNDP (United Nations Development Programme) World leaders adopt Sustainable Development Goals. Retrieved. 2015. Sep.
366. Об утверждении инструкции по профилактике передачи ВИЧ инфекции от матери ребенку и образца информированного согласия на проведение химиопрофилактики ВИЧ: Приказ МЗ РФ от 19.12.2003 г. №606. - 126 с.
367. Prendergast A.J., Klenerman P., Goulder P.J. The impact of differential antiviral immunity in children and adults. *Nat Rev Immunol*. 2012. Vol. 12 (9). P. 636–648.
368. Newell M.L., Coovadia H., Cortina-Borja M., Rollins N., Gaillard P., Dabis F.; Ghent International AIDS Society (IAS) Working Group on HIV

- Infection in Women and Children. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet*. 2004. Vol. 364 (9441). P. 1236–1243.
369. Tobin N.H., Aldrovandi G.M. Immunology of pediatric HIV infection. *Immunol Rev*. 2013. Vol. 254(1). P. 143–169.
370. Perinatally acquired HIV infection in adolescents from sub-Saharan Africa: a review of emerging challenges / E.D. Lowenthal, S. Bakeera-Kitaka, T. Marukutira, J. Chapm, K. Goldrath, R.A. Ferrand. *Lancet Infect Dis*. 2014. Vol. 14 (7). P. 627–639.
371. Immunologic failure despite suppressive antiretroviral therapy is related to activation and turnover of memory CD4 cells / M.M. Lederman, L. Calabrese, N.T. Funderburg, B. Clagett, K. Medvik, H. Bonilla [et al]. *J. Infect. Dis*. 2011. Vol. 204 (8). P. 1217–1226.
372. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377 Study Team. Immunological response to highly active antiretroviral therapy in children with clinically stable HIV-1 infection / H.M. Rosenblatt, K.E. Stanley, L.Y. Song, G.M. Johnson [et al]. *J. Infect. Dis*. 2005. Vol. 192 (3). P. 445–455.
373. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Male involvement in the prevention of mother-to-child transmission of HIV. Geneva: World Health Organization; 2012. 30 p.
374. Etravirine resistance mutations in HIV-infected pregnant women / D.M. Cecchini, I. Zapiola, S. Fernandez Giuliano, M.G. Martinez, C.G. Rodriguez, M.B. Bouzas. *HIV Med*. 2013. Vol. 14 (2). P. 125–126.
375. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «профілактика передачі віл від матері до дитини» / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 16.05.2016 № 449 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України 02.07.2016 № 655).

376. World Health Organization. HIV drug resistance early warning indicators. World Health Organization indicators to monitoring HIV drug resistance prevention at antiviral treatment sites ([http:// www.who.int/hiv/pub/meetingreports/ewi_meeting_report/en/index.html](http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/ewi_meeting_report/en/index.html))
377. Update on World Health Organization HIV Drug Resistance Prevention and Assessment Strategy: 2004-2011 / M.R. Jordan, D.E. Bennett, M.A. Wainberg [et al.]. *Clin. Infect. Dis.* 2012. Vol. 54 (4). P. 245–249.
378. World Health Organization [Электронный ресурс] режим доступа: [http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/ewi_meeting_report/ en/](http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/ewi_meeting_report/en/) (appendix 8).
379. WHO. World Health Organization HIV DR EWI tool [internet]. Geneva, World Health Organization. [cited 2015 Sep 15]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports>.
380. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0794-12#Text>
381. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0062-05#Text>
382. Swanson P., Huang S., Holzmayer V. Performance of the automated Abbott Real Time™ HIV-1 assay on genetically diverse panel of specimens from Brazil. *J. of Virol. Methods.* 2006. Vol. 134. P. 237–243.
383. Ganguly, A., Prockop, D. J. Detection of single-base mutations by reaction of DNA heteroduplexes with a water-soluble carbodiimide followed by primer extension: Application to products from the polymerase chain reaction. *Nucleic Acids Res.* 1990. Vol. 18. P. 3933–3939.
384. Ganguly, A., Rock, M. J., Prockop, D. J. Conformation-sensitive gel electrophoresis for rapid detection of single-base differences in doublestranded PCR products and DNA fragments: Evidence for solvent-induced bends in DNA heteroduplexes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1993. Vol. 90. P. 10325–10329.
385. Lim K., Naviaux R., Haas R. Quantitative DNA mutation analysis by DHPLC. *Clin Chem.* 2007. P. 1046–1052.

386. Palais R., Liew M., Wittwer C.T. Quantitative heteroduplex analysis for single nucleotide polymorphism genotyping. *Anal Biochem.* 2005. Vol. 346. P. 167–175.
387. Li Q., Liu Z., Monroe H., Cuiat C. Integrated platform for detection of DNA sequence variants using capillary array electrophoresis. *Electrophoresis.* 2002. Vol. 23. P. 1499–1511.
388. Cunningham S., Ank B., Lewis D. Performance of the Applied Biosystems ViroSeq Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Genotyping System for Sequence-Based Analysis of HIV-1 in Pediatric Plasma Samples. *J. Clin. Microbiol.* 2001. 39(4). P. 1254–1257.
389. Kumar S., Stecher G., & Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 7.0 for Bigger Datasets. *Mol. Biol. Evol.* 2016. Vol. 33 (7). P. 1870–1874.
390. Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1 Drug-Resistance: 2009 Update / D. Bennett, R. Camacho, D. Otelea [et al.]. *Plos One.* 2009. Vol. 4. P. 3–12.
391. Automated subtyping of HIV-1 genetic sequences for clinical and surveillance purposes: performance evaluation of the new REGA version 3 and seven other tools / A. Pineda-Pena, N. Faria, S. Imbrechts [et al.] *Infection Genetics and Evolution.* 2013. Vol. 19. P. 337–348.
392. COMET: adaptive context-based modeling for ultrafast HIV-1 subtype identification / D. Struck, G. Lawyer, A. Ternes [et al.]. *Nucleic Acids Res.* 2014. Vol. 42 (18). P. 328–343.
393. Clustal W and Clustal X version 2.0 / M. Larkin, G. Blackshields, N. Brown [et al.]. *Bioinformatics.* 2007. Vol. 23 (21). P. 2947–2948.
394. Stamatakis A. RAxML version 8: a tool for phylogenetic analysis and post-analysis of large phylogenies. *Bioinformatics.* 2014. Vol. 30 (9). P. 1312–1313.

395. Bayesian Phylogeography Finds Its Roots / P. Lemey, A. Rambaut, A. Drummond [et al.]. *Plos Comput Biol.* 2009. Vol. 5. P. 39–45.
396. Relaxed phylogenetics and dating with confidence / A. Drummond, S. Ho, M. Phillips [et al.]. *PLoS biology.* 2006. Vol. 4. P. 52–59.
397. Bayesian Phylogenetics with BEAUti and the BEAST 1.7 / A. Drummond, M. Suchard, D. Xie [et al.]. *Molecular Biology and Evolution.* 2012. Vol. 29 (8). P.1969–1973.
398. Swofford D. PAUP*. Phylogenetic Analysis Using Parsimony (*and Other Methods). Version 4. 2002. *Sinauer Associates, Sunderland, Massachusetts.*
399. Minin V., Suchard M. Counting labeled transitions in continuous-time Markov models of evolution. *J. Math. Biol.* 2008. Vol. 56 (3). P. 391–412.
400. Learning to count: robust estimates for labeled distances between molecular sequences / J. O'Brien, V. Minin, M. Suchard. *Mol. Biol. Evol.* 2009. Vol. 26 (4). P. 801–814.
401. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations / N. Faria, A. Rambaut, M. Suchard [et al.] *Science.* 2014. Vol. 346 (6205). P. 56–61.
402. Endemic dengue associated with the co-circulation of multiple viral lineages and localized density-dependent transmission / J. Raghwani, A. Rambaut, E. Holmes [et al.]. *PLoS Pathog.* 2011. Vol. 7 (6).
403. Bielejec F. Inferring heterogeneous evolutionary processes through time: from sequence substitution to phylogeography / F. Bielejec, P. Lemey, G. Baele [et al.]. *Syst. Biol.* 2014. Vol. 63 (4). P. 493–504.
404. Gelman A., Meng X. Simulating normalizing constants: From importance sampling to bridge sampling to path sampling. *Stat Sci.* 1998. Vol. 13 (2). P. 163–185.

405. Improving marginal likelihood estimation for Bayesian phylogenetic model selection / W. Xie, P. Lewis, Y. Fan [et al.]. *Syst. Biol.* 2011. Vol. 60 (2). P.150–160.
406. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. М.: «Медицина». 1968. 419 с.
407. Controlling the false discovery rate in behavior genetics research / Y. Benjamini, D. Drai, G. Elmer [et al.]. *Behav. Brain. Res.* 2001. Vol. 125 (1-2). P. 279–284.
408. Frequency of HIV-1 dual subtype infections, including intersubtype superinfections, among injection drug users in Bangkok, Thailand / D.J. Hu, S. Subbarao, S. Vanichseni [et al.]. *AIDS.* 2005. Vol. 19 (3). P. 303–308.
409. Two HIV-1 epidemics in Argentina: Different genetic subtypes associated with different risk groups / M.M. Avila, M.A. Pando, G. Carrion [et al.]. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002. Vol. 29 (4). P. 422–426.
410. Comparing the ex vivo fitness of CCR5-tropic human immunodeficiency virus type 1 isolates of subtypes B and C / S.C. Ball, A. Abraha, K.R. Collins [et al.]. *J Virol.* 2003. Vol. 77 (2). P. 1021–1038.
411. Jeffreys H. Theory of probability. *Clarendon Press, Oxford.* 1961. 447 p.
412. Pizzi M. War in Ukraine threatens to worsen HIV crisis. Aljazeera America. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://america.aljazeera.com/articles/2015/1/26/war-in-ukraine-threatens-to-worsen-hiv-crisis.html> – Title from the screen (останне звернення – 06.12.2019 р.).
413. Interventions to prevent HIV and Hepatitis C in people who inject drugs: A review of reviews to assess evidence of effectiveness / G. MacArthur, E. Van Velzen, N. Palmateer [et al.]. *Int. J. Drug Policy.* 2014. Vol. 25 (1). P. 34–52.

414. Molecular epidemiology of HIV type 1 in Ukraine: Birthplace of an epidemic / M.D. Saad, A.M. Shcherbinskaya, Y. Nadai, Y.V. Kruglov, S.V. Antonenko, M.G. Lyulchuk [et al]. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2006. V. 22 (8). P. 709–714.
415. Bobkova M. Current status of HIV-1 diversity and drug resistance monitoring in the former USSR. *AIDS Rev*. 2013. Vol. 15. P. 204–212.
416. A phylogenetic analysis of human immunodeficiency virus type 1 sequences in Kiev: Findings among key populations / E. Fearnhill, A. Gourlay, R. Malyuta [et al]. *Clin Infect Dis*. 2017. Vol. 65. P. 1127–1135.
417. HIV testing and diagnosis rates in Kiev, Ukraine: April 2013–March 2014 / R. Simmons, R. Malyuta, N. Chentsova [et al]. *PLoS One*. 2015. 10:e0137062.
418. Automated subtyping of HIV-1 genetic sequences for clinical and surveillance purposes: Performance evaluation of the new REGA version 3 and seven other tools / A.C. Pineda-Pen˜a, N.R. Faria, S. Imbrechts [et al]. *Infect Genet Evol*. 2013. Vol. 19. P. 337–348.
419. COMET: Adaptive context-based modeling for ultrafast HIV-1 subtype identification / D. Struck, G. Lawyer, A.M. Ternes, J.C. Schmit, D.P. Bercoff. *Nucleic Acids Res*. 2014. Vol. 42. P. 144.
420. Gapped BLAST and PSI-BLAST: A new generation of protein database search programs / S.F. Altschul, T.L. Madden, A.A. Schaˆffer [et al]. *Nucleic Acids Res*. 1997. Vol. 25. P. 3389–3402.
421. Sievers F., Wilm A., Dineen D. Fast scalable generation of high-quality protein multiple sequence alignments using Clustal Omega. *Mol Syst Biol*. 2011. Vol. 7. P. 539.
422. Kumar S., Stecher G., Tamura K. MEGA7: Molecular evolutionary genetics analysis version 7.0 for bigger datasets. *Mol Biol Evol*. 2016. Vol. 33. P. 1870–1874.

423. Bennett D.E., Camacho R.J., Otelea D. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009. Update. *PLoS One*. 2009. Vol. 4: e4724.
424. Stamatakis A. RAxML version 8: A tool for phylogenetic analysis and post-analysis of large phylogenies. *Bioinformatics*. 2014. Vol. 30. P. 1312–1313.
425. Shimodaira H., Hasegawa M. Multiple comparisons of loglikelihoods with applications to phylogenetic inference. *Mol Biol Evol*. 1999. Vol. 16. P. 1114–1116.
426. New Algorithms and methods to estimate maximum-likelihood phylogenies: Assessing the performance of PhyML 3.0. / S. Guindon, J.F. Dufayard, V. Lefort, M. Anisimova, W. Hordijk, O. Gascuel. *Syst Biol*. 2010. Vol. 59. P. 307–321.
427. Rambaut A., Drummond A.J., Xie D., Baele G. Posterior summarization in Bayesian phylogenetics using Tracer v1.7. *Syst Biol*. 2018. Vol. 67. P. 901–904.
428. Hue´ S., Brown A.E., Ragonnet-Cronin M. [et al]. Phylogenetic analyses reveal HIV-1 infections between men misclassified as heterosexual transmissions. *AIDS*. 2014. Vol. 28. P. 1967–1975.
429. Van de Laar T.J., Bezemer D., van Laethem K. Phylogenetic evidence for underreporting of male-to-male sex among human immunodeficiency virus-infected donors in the Netherlands and Flanders. *Transfusion*. 2017. Vol. 57. P. 1235–1247.
430. Esbjörnsson J., Mild M., Audelin A. HIV-1 transmission between MSM and heterosexuals, and increasing proportions of circulating recombinant forms in the Nordic Countries. *Virus Evol*. 2016. Vol.2: vew010.

431. Patient and provider perspectives inform an intervention to improve linkage to care for HIV patients in Ukraine / T. Kiriazova, O. Postnov, T. Bingham [et al]. *BMC Health Serv Res.* 2018. Vol. 18. P. 58.
432. Malta M., Ralil da Costa M., Bastos F.I. The paradigm of universal access to HIV-treatment and human rights violation: How do we treat HIV-positive people who use drugs? *Curr HIV AIDS Rep.* 2014. Vol. 11. P. 52–62.
433. Бартлет Дж., Галант Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции: Пер. с англ. М.: *EnRus.* 2007. 557 с.
434. Степанова Е.В., Леонова О.Н., Кижло С.Н., Сизова Н.В. Причины переключения схем ВААРТ. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессию.* 2011. Т.3. №3. С. 58–62.
435. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0551282-10#Text>
436. Rhee S.Y., Varghese V., Holmes S.P. Mutational Correlates of Virological Failure in Individuals Receiving a WHO-Recommended Tenofovir-Containing First-Line Regimen: An International Collaboration. *EBioMedicine.* 2017. Vol. 18. P. 225–235.
437. Cortez K.J., Maldarelli F. Clinical management of HIV drug resistance. *Viruses.* 2011. Vol. 3. P. 347–78.
438. Failure of treatment with first-line lopinavir boosted with ritonavir can be explained by novel resistance pathways with protease mutation 76V / M. Nijhuis, A.M. Wensing, W.F. Bierman, D. de Jong, R. Kagan, A. Fun [et al]. *J Infect Dis.* 2009. Vol. 200 (5). P. 698–709.
439. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents / Department of Health and Human Services. Available from. URL:
<http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf> (останнє звернення 23.07.2019 р.).

440. Vandamme A.M., Camacho R.J., Ceccherini-Silberstein F. European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update. *AIDS Rev.* 2011. Vol. 13 (2) P. 77–108.
441. Додаткова інформація про вибирання, абстракцію та звітування РПІ – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/WHO_Consolidated_Guidelines_Annexes_2.4.6.pdf?ua=1 – Title from the screen (останнє звернення – 08.04.2019 р.).
442. 90–90–90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Geneva: UNAIDS; 2014. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf – Title from the screen (останнє звернення – 02.12.2019 р.).
443. Shcherbinska A.M., Kruglov Y.V., Lyulchuk M.G., Marcinovska V.N. Some features of HIV-infection epidemic in Ukraine. *XIII International AIDS Conference Durban.* July 9-14. 2000. P.142–143.
444. Scherrer A., von Wyl V., Yan W. Emergence of Acquired HIV-1 Drug Resistance Almost Stopped in Switzerland: A 15-Year Prospective Cohort Analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2016. Vol. 15. No. 62 (10). P. 1310–1317.
445. Global trends in antiretroviral resistance in treatment-naive individuals with HIV after rollout of antiretroviral treatment in resource-limited settings: a global collaborative study and meta-regression analysis / R.K. Gupta, M.R. Jordan, B.J. Sultan, A. Hill, D.H. Davis [et al]. *Lancet.* 2012. Vol. 380. P. 1250–1258.
446. Perales C., Iranzo J., Manrubia, S.C., Domingo, E. The impact of quasispecies dynamics on the use of therapeutics. *Trends Microbiol.* 2012. Vol. 20. P. 595–603.
447. Coffin. J.M. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science.* 1995. Vol. 267. P. 483–489.

448. Korber B., Gaschen B., Yusim K., Thakallapally R. Evolutionary and immunological implications of contemporary HIV-1 variation. *Br med bull.* 2001. Vol. 58. P. 19–42.
449. Ndung'u T., Weiss R.A. On HIV diversity. *AIDS (London, England).* 2012. Vol. 26 (10). P. 1255–1260.
450. Vuilleumier S., Bonhoeffer S. Contribution of recombination to the evolutionary history of HIV. *Cur Opin HIV AIDS.* 2015. Vol. 10 (2). P. 84–89.
451. Foley B.T., Leitner T., Paraskevis D. Primate immunodeficiency virus classification and nomenclature: Review. *Infect. Genet. Evol.* 2016. Vol. 46. P. 150–158.
452. Генетические субтипы вариантов ВИЧ-1, циркулирующие среди ВИЧ-инфицированных наркоманов на Украине / А.Э. Машарский, А.А. Набатов, Е.В. Максименок и др. Тезисы 7-й международной конференции «СПИД, рак и родственные проблемы», Санкт-Петербург, Россия, 1999. *Русский журнал ВИЧ/СПИД и родственные проблемы.* 1999. Т.3. №1. С.76–77.
453. Генетическая характеристика вариантов вируса иммунодефицита человека 1-го типа, вызвавших эпидемию среди наркоманов в странах СНГ / А.Ф.Бобков, В.В. Покровский, Л.М.Селимова и др. *Вопросы вирусологии.* 1998. Т. 43. С.253–256.
454. Bártolo I., Taveira N. HIV-1 Diversity and Its Implications in Diagnosis, Transmission, Disease Progression, and Antiretroviral Therapy. In: Caliskan M, ed. *Genetic Diversity in Microorganisms. InTech*; 2012.
455. Применение тестсистемы Amplicor HIV-1 для диагностики ВИЧ-инфекции у новорожденных детей в России: первые результаты (2001-2002 гг.) / М.Р. Бобкова, Е.В. Буравцова, А.Л. Суханова, И.А. Ольховский, А.Ф. Бобков, В.В. Покровский. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2003. Vol. 6. P. 49–53.

456. Bogh M., Machuca R., Gerstoft J., Pedersen C. Subtype-specific problems with qualitative Amplicor HIV-1 DNA PCR test. *J Clin Virol.* 2001. Vol. 20 (3). P. 149–153.
457. Obaro S.K., Losikoff P., Harwell J., Pugatch D. Failure of serial human immunodeficiency virus type 1 DNA polymerase chain reactions to identify human immunodeficiency virus type 1 clade A/G. *Pediatr Infect Dis J.* 2005. Vol. 24 (2). P. 183–184.
458. Genetic diversity of HIV-1 in western Kenya: subtype-specific differences in mother-to-child transmission / C. Yang, M. Li, R.D. Newman, Y.P. Shi, J. Ayisi [et al]. *AIDS (London, England).* 2003. Vol. 17 (11). P. 1667–1674.
459. John-Stewart G.C., Nduati R.W., Rousseau C.M., Mbori-Ngacha D.A. Subtype C Is associated with increased vaginal shedding of HIV-1. *Journal Infect Dis.* 2005. Vol. 192 (3). P. 492–496.
460. Attia S., Egger M., Muller M., Zwahlen M., Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS (London, England).* 2009. Vol. 23 (11). P. 1397–1404.
461. Easterbrook P.J., Smith M., Mullen J., O’Shea S. [et al]. Impact of HIV-1 viral subtype on disease progression and response to antiretroviral therapy. *J Int AIDS Society.* 2010. Vol. 13. P. 4.
462. Coreceptor tropism in human immunodeficiency virus type 1 subtype D: high prevalence of CXCR4 tropism and heterogeneous composition of viral populations / W. Huang, S.H. Eshleman, J. Toma, S. Fransen, E. Stawiski, E.E. Paxinos [et al]. *J virol.* 2007. Vol. 81 (15). P. 7885–7893.
463. Effect of human immunodeficiency virus Type 1 (HIV-1) subtype on disease progression in persons from Rakai, Uganda, with incident HIV-1 infection /N. Kiwanuka, O. Laeyendecker, M. Robb, G. Kigozi, [et al]. *J. Infect. Dis.* 2008. Vol. 197. P. 707–713.

464. Baeten J.M., Chohan B., Lavreys L., Chohan V., McClelland R.S., Certain L. HIV-1 subtype D infection is associated with faster disease progression than subtype A in spite of similar plasma HIV-1 loads. *J. Infect Dis.*, 2007. Vol. 195. P. 1177–1180.
465. Renjifo B., Gilbert P., Chaplin B., Msamanga G. Preferential in-utero transmission of HIV-1 subtype C as compared to HIV-1 subtype A or D. *AIDS*, 2004. Vol. 18. P. 1629–1636.
466. Pant Pai N., Shivkumar S., Cajas J.M. Does genetic diversity of HIV-1 non-B subtypes differentially impact disease progression in treatment-naive HIV-1-infected individuals? A systematic review of evidence: 1996—2010. *J Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2012. 59 (4). P. 382–328.
467. Sacktor N., Nakasujja N., Skolasky R.L., Rezapour M. HIV subtype D is associated with dementia, compared with subtype A, in immunosuppressed individuals at risk of cognitive impairment in Kampala, Uganda. *Clin Infect Dis*. 2009. Vol. 49 (5). P. 780-786.
468. Rao V.R., Sas A.R., Eugenin E.A., Siddappa N.B. HIV-1 cladespecific differences in the induction of neuropathogenesis. *J Neuroscie*. 2008. Vol. 28 (40). P. 10010–10016.
469. Bartolo I., Abecasis A.B., Borrego P., Barroso H. Origin and epidemiological history of HIV-1 CRF14_BG. *PloS ONE*. 2011. Vol. 6 (9):e24130.
470. De Wit S., Boulme R., Poll B., Schmit J.C., Clumeck N. Viral load and CD4 cell response to protease inhibitor-containing regimens in subtype B versus non-B treatment-naive HIV-1 patients. *AIDS (London, England)*. 2004. Vol. 18 (17). P. 2330–2331.
471. Frater A.J., Dunn D.T., Beardall A.J., Ariyoshi K. Comparative response of African HIV1-infected individuals to highly active antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*. 2002. Vol. 16 (8). P. 1139–1146.

472. Geretti A.M., Harrison L., Green H., Sabin C., Hill T. Resistance UKCGoHD. Effect of HIV-1 subtype on virologic and immunologic response to starting highly active antiretroviral therapy. *Clin infect dis.* 2009. Vol. 48 (9). P. 1296–1305.
473. Improved virological outcome in White patients infected with HIV-1 non-B subtypes compared to subtype B / A.U. Scherrer, B. Ledergerber, V. von Wyl, J. Boni, S. Yerly, T. Klimkait [et al]. *Clin Infect Dis.* 2011. Vol. 53 (11). P. 1143–1152.
474. Comparable long-term efficacy of Lopinavir/Ritonavir and similar drug-resistance profiles in different HIV-1 subtypes / Z. Grossman, J.M. Schapiro, I. Levy, D. Elbirt, M. Chowers [et al]. *PloS ONE.* 2014. Vol. 9 (1):e86239.
475. Rockstroh J.K., Tepler H., Zhao J., Sklar P., Miller M.D. Clinical efficacy of raltegravir against B and non-B subtype HIV-1 in phase III clinical studies. *AIDS (London, England).* 2011. Vol. 25 (11). P. 1365–1369.
476. Vingerhoets J., Azijn H., Tambuyzer L., Dierynck I. Short communication: activity of etravirine on different HIV type 1 subtypes: in vitro susceptibility in treatment-naive patients and week 48 pooled DUET study data. *AIDS Res Hum Retrovir.* 2010. Vol. 26 (6). P. 621–624.
477. Dierynck I., De Meyer S., Lathouwers E., Vanden Abeele C. In vitro susceptibility and virological outcome to darunavir and lopinavir are independent of HIV type-1 subtype in treatmentnaive patients. *Antiviral ther.* 2010. Vol. 15 (8). P. 1161–1169.
478. Gatell J.M. Antiretroviral therapy for HIV: do subtypes matter? *Clin Infect Dis.* 2011. Vol. 53 (11). P. 1153–1155.
479. Tuaille E., Gueudin M., Lemee V., Gueit I. Phenotypic susceptibility to nonnucleoside inhibitors of virion-associated reverse transcriptase from different HIV types and groups. *J AIDS.* 2004. Vol. 37 (5). P. 1543–1549.

480. Ren J., Bird L.E., Chamberlain P.P., Stewart-Jones G.B., Stuart D.I., Stammers D.K. Structure of HIV-2 reverse transcriptase at 2.35-Å resolution and the mechanism of resistance to non-nucleoside inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002. Vol. 99 (22). P. 14410–14415.
481. Owczarzak J., Karelin M., Phillips S. A view from the frontlines in Slavyansk, Ukraine: HIV prevention, drug treatment, and help for people who use drugs in a conflict zone. *Int. J. Drug Policy*. 2015. Vol. 26 (1). P. 6–7.
482. Filippovych S. Impact of armed conflicts and warfare on opioid substitution treatment in Ukraine: responding to emergency needs. *Int. J. Drug Policy*. 2015. Vol. 26 (1). P. 3–5.
483. Duchenko A, Deshko T, Braga M. Crisis management by HIV/AIDS non-governmental organisations in the post-Euromaidan Ukraine led to opening new horizons. *Drugs and Alcohol Today*. 2017. Vol. 17 (3). P. 149–156.
484. Alliance for Public Health // Annual Report. *Kyiv, Ukraine*. 2015. 145 p.
485. Center for Internally Displaced People Ukraine: Country Information 2015. *Kyiv, Ukraine*. 2017. 36 p.
486. State Statistics Service of Ukraine // All-Ukrainian population service. *Kyiv, Ukraine*. 2016.
487. Ukrainian Center for Socially Dangerous Disease Control of the Ministry of Health of Ukraine (2016) *Ukraine Country Progress Report 2016*.
488. HIV Strategic Information in Non-European Union Countries in the World Health Organization European Region: Capacity Development Needs / I. Bozicevic, S. Handanagic, J. Cakalo [et al.]. *JMIR Public Health Surveill*. 2017. Vol. 3 (2). P. 1–7.

489. Shcherbinska A.M., Kruglov Y.V., Lyulchuk M.G., Marcinovska V.N. Some features of HIV-infection epidemic in Ukraine. *XIII International AIDS Conference Durban*, July 9-14. 2000. P.142–143.
490. Slowing of the HIV Epidemic in Ukraine: Evidence from Case Reporting and Key Population Surveys, 2005-2012 / C. Vitek, J. Cakalo, Y. Kruglov [et al.]. *Plos One*. 2014. Vol. 9. P. 1–11.
491. The HIV/AIDS epidemic in Ukraine: its potential social and economic impact / T. Barnett, A. Whiteside, L. Khodakevich [et al.]. *Soc Sci. Med.* 2000. Vol. 51 (9). P. 1387–1403.
492. Network-related mechanisms may help explain long-term HIV-1 seroprevalence levels that remain high but do not approach population-group saturation / S. Friedman, B. Kottiri, A. Neaigus [et al.] *Am. J. Epidemiol.* 2000. Vol. 152 (10). P. 913–922.
493. Ministry of Health of Ukraine (2016). *Report on monitoring and evaluation of effectiveness of national program against HIV/AIDS for 2014-2018, as of 2015.*
494. UNAIDS Office on AIDS and Humanitarian Response (2003) *HIV/AIDS AND CONFLICT. Copenhagen, Denmark.*
495. Conflict and HIV: A framework for risk assessment to prevent HIV in conflict-affected settings in Africa / N. Mock, S. Duale, L. Brown [et al.]. *Emerg Themes Epidemiol.* 2004. Vol. 1 (1). P. 6.
496. Ndung'u T., Weiss R.A. On HIV diversity. *AIDS (London, England)*. 2012. Vol. 26 (10):1255–1260.
497. Santoro M.M., Perno C.F. HIV-1 Genetic Variability and Clinical Implications. *ISRN Microbiol.* 2013:481314.
498. Lessells R.J., Katzenstein D.K., de Oliveira T. Are subtype differences important in HIV drug resistance? *Cur Opin Virol.* 2012. Vol. 2 (5). P. 636–643.

499. Rhee SY, Sankaran K, Varghese V, Winters M. HIV-1 Protease, Reverse Transcriptase, and Integrase Variation. *J Virol*. 2016; [Epub ahead of print].
500. Кириченко А.А., Киреев Д.Е., Лопатухин А.Э. Уровень и структура лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов с момента начала применения антиретровирусной терапии в Российской Федерации / *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11. № 2. С. 75–83.
501. Рахманова А.Г., Захарова Н.Г., Торопов С.Э. Формирование резистентности к высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) у ВИЧ-инфицированных пациентов. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2012. Т.2, №2. С. 204–209.
502. Захарова Н.Г., Торопов С.Э., Дворак С.И., Лисицина З.Н. Фармакорезистентность ВИЧ в современных условиях. Клиническая и экономическая оценка. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2013. Т.5, №4. С. 23–29.
503. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003, 110 p. URL: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1 (June 26, 2018).
504. World Health Organization, Regional Office for Europe. HIV treatment and care for children. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe, 2011, 50 p.
505. Беляева В.В., Куимова У.А., Ефремова О.С., Кожевникова Г.М. Комплексный подход к лечению пациентов с сочетанными заболеваниями: ВИЧ-инфекция и хронический гепатит С // *Медицинский алфавит*. 2011. Т. 2. № 10. С. 14–17.
506. Избранные лекции по ВИЧ-инфекции / Под ред. В.В.Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 512 с.

507. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2016. № 6. С. 61–72.
508. Беляков Н.А., Левина О.С., Рыбников В.Ю. Формирование приверженности к лечению у больных с ВИЧ-инфекцией. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2013. Т. 5, № 1. С. 7–33.
509. Беляева В.В. Стратегии формирования приверженности лечению ВИЧ-инфекции у потребителей психоактивных веществ. *Инфекционные болезни*. 2013. № 3. С. 49–54.
510. Моисеева М.В., Викторова И.А., Трухан Д.И., Багишева Н.В. Прогноз низкой приверженности к терапии у пациентов с артериальной гипертензией на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Трудный пациент*. 2018. № 3. С. 16–19.
511. Key considerations for differentiated antiretroviral therapy delivery for specific populations: children, adolescents, pregnant and breastfeeding women and key populations. Geneva: World Health Organization, 2017, 60 p.
512. Конради А.О., Полуничева Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. *Артериальная гипертензия*. 2004. № 3. С. 137–143.
513. Consolidated guidance on the use of antiretroviral drugs for the treatment and prevention of HIV infection. 2nd ed. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe, 2016, 480 p.
514. Remien R., Exner T., Morin S., Ehrhardt A.A. Medication adherence and sexual risk behavior among HIV-infected adults. *AIDS Behav.* 2007. Vol. 11 (5). P. 663–675.

515. Global report on early warning indicators of HIV drug resistance: technical report. Geneva: World Health Organization, 2016. URL: <http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/ewi-hivdr-2016/en/>.
516. Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. М.: Человек, 2014. 288 с.
517. HIV drug resistance surveillance guidance - 2015 update. Geneva: WHO, 2016. URL: <http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hivdrug-resistance-2015-update/en/>.
518. Лиознов Д.А. Инфекционные болезни: проблемы, достижения и перспективы. Санкт-Петербург, 1-2 декабря 2011. health.elsevier.ru/attachments/editor/file/115/1_M_2_5.pdf.
519. Survey on Treatment Adherence by HIV+ People. Savitz Research, September 2000. (Sponsored by GlaxoSmithKline).
520. Канестри В.Г. Безопасность и переносимость современных схем антиретровирусной терапии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией. *Автореф. Дис. д-ра мед наук. М., 2014.*
521. Patients Spurn AIDS Drugs Due to Side Effects Aug 6, 2008 By: George Koroneos, Online Content & News Editor PharmExec Direct.
522. ATLIS International Survey 2010 <http://www.iapac.org/ATLIS/ATLIS2010/FactSheetKeyRegionalFindingswithStigmaFINAL.pdf>
523. Шахгильдян В.И., Беляева В.В. Паллиативная помощь больным ВИЧ-инфекцией. Глава в «ВИЧ-инфекция и СПИД»: национальное руководство. Под ред В.В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: С. 391–413.
524. Castagna A., Danise A., Carini E. M184V. Pilot study to evaluate immunological response to lamivudine monotherapy vs treatment interruption in failing HIV-1 infected subjects, harbouring the M184V

- mutation. *15th International Conference on AIDS*. July 11–16. 2004. – Abst. WeOrB 1286.
525. Wagner T.A., Frenkel L.M. Clinical significance of HIV-1 Drug Resistance Mutations. *Lab. Med.* 2006. Vol. 37 (9). P. 554–561.
526. Casado J.L., Moreno A., Hertods K. Extend and importance of cross-resistance to efavirenz after nevirapine failure. *AIDS Res. Hum. Retrovirus.* 2002. Vol. 18 (11). P. 771–775.
527. Hawkins C.A., Chaplin B., Idoko J., Ekong E. APIN Plus/Harvard PEPFAR Team. Clinical and genotypic findings in HIV-infected patients with the K65R mutation failing first-line antiretroviral therapy in Nigeria. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009. Vol. 52 (2). P. 228–34.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Molecular epidemiology of HIV type 1 in Ukraine: Birthplace of an epidemic / M.D. Saad, A.M. Shcherbinskaya, Y. Nadai, Y.V. Kruglov, S.V. Antonenko, M.G. Lyulchuk [et al.]. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2006. V. 22 (8). P. 709–714. *(Дисертантом проведено молекулярно-генетичні дослідження методом гетеродуплексного аналізу ДНК, аналіз отриманих результатів, взято участь у підготовці статті до друку).*

2. Лабораторний моніторинг активації цитомегаловірусу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД осіб / А.Ф. Фролов, М.Г. Люльчук, С.В. Антоненко, М.В. Абдуллаєва, Н.О. Бабій, О.М. Кравченко. *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2007. №19. С. 98–104. *(Дисертантом сформульовано ідею, проведено дослідження методом ПЛР, проаналізовано дані, підготовлено статтю до друку).*

3. Визначення вірусологічної ефективності антиретровірусної терапії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів за рівнем вірусного навантаження ВІЛ-1 / М.Г. Люльчук, С.В. Антоненко, Н.О. Бабій, А.М. Щербінська, С.І. Доан. *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2010. № 27. С. 87–93. *(Дисертантом сформульовано ідею, проведено дослідження методом ПЛР, проаналізовано дані, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).*

4. Встановлення частоти вірусологічної неефективності антиретровірусної терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів з різною її тривалістю / М.Г. Люльчук, С.І. Доан, Н.О. Бабій, А.М. Щербінська. *Лабораторна діагностика*. 2011. № 1 (55). С. 35–38. *(Дисертантом сформульовано ідею, проведено дослідження методом ПЛР, проаналізовано дані, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).*

5. Аналіз індикаторів раннього попередження формування резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів в Україні / Н.М. Нізова, М.Г. Люльчук,

Ю.В. Кобища, К.В. Воронова. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2013. №1 (12). С. 14–24. (Здобувачем організовано збір даних, здійснено ретроспективний аналіз, систематизовано матеріал, підготовлено статтю до друку).

6. Люльчук М.Г. Аналіз частоти формування резистентності ВІЛ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на тлі прийому антиретровірусних препаратів першого ряду. *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2013. № 37. С. 277–293.

7. Люльчук М.Г. Моніторинг поширення резистентних штамів ВІЛ в Україні у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з різною тривалістю АРТ. *Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби)*. 2013. № 1-2 (20). С. 60–67.

8. Люльчук М.Г. Характеристика субтипової структури ВІЛ на різних стадіях епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в Україні. *Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби)*. 2013. № 3–4 (21). С. 9–14.

9. Люльчук М.Г. Характеристика первинної резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів в Україні. *Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби)*. 2014. № 1–2 (22). С.15–18.

10. Профілактичні програми: досягнення і уроки в протидії епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу / А.М. Щербінська, Н.О. Бабій, М.Г. Люльчук, О.В. Молчанець, Н.Й. Потокій, Л.І. Гетьман, С.В. Антоненко. *Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби)*. 2014. № 1–2 (22). С. 4–8. (Дисертантом здійснено ретроспективний аналіз даних, взято участь у формуванні висновків, підготовлено роботу до друку).

11. Люльчук М.Г. Вивчення причин вірусологічної неефективності АРТ на ранніх строках лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів. *Актуальна інфектологія*. 2015. № 1 (6). С. 40–44.

12. Performance of an Early Infant Diagnostic Test, AmpliSene DNA-HIV-FRT, Using Dried Blood Spots Collected from Children Born to Human

Immunodeficiency Virus-Infected Mothers in Ukraine / J. Chang, T. Tarasova, V. Shanmugam, M. Azarskova, M. Liulchuk [et al.]. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015. Vol. 53. No.12. P. 3853–3858. (Дисертантом проведено аналіз даних, взято участь в узагальненні даних та формулюванні висновків).

13. Люльчук М.Г. Впровадження в Україні оновленої системи індикаторів раннього запобігання медикаментозної резистентності ВІЛ. *Інфекційні хвороби*. 2017. № 1 (87). С. 9–15.

14. In vitro study of anti-HIV activity of Proteflazid herbal composition / T. Trokhymchuk, M. Zavelevich, M. Liulchuk, D. Starosyla [et al.]. *American Journal of Fundamental, Applied & Experimental Research*. 2017. Vol. 4 (7). P. 87–91. (Дисертантом проведено дослідження методом ПЛР, проаналізовано дані).

15. Епідемія ВІЛ/СНІДу в Україні та вплив людей, які вживають ін'єкційні наркотики на її розвиток / А.М. Щербінська, М.Г. Люльчук, Н.О. Бабій, Л.І. Гетьман, В.В. Кирпічова, Т.В. Гриценко. *Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби)*. 2017. № 3–4 (29). С. 28–32. (Дисертантом проведено ретроспективний аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

16. Molecular epidemiology reveals the role of war in the spread of HIV in Ukraine / T. Vasylyeva, M. Liulchuk, S. Friedman, I. Sazonova, N. Faria [et al.]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018. Vol. 115. No.3. P. 1051–1056. (Дисертантом проведено секвенування геному ВІЛ, аналіз отриманих результатів, взято участь у підготовці статті до друку).

17. Вплив людей, які вживають ін'єкційні наркотики на розвиток епідемії ВІЛ/СНІДу в Україні / А.М. Щербінська, М.Г. Люльчук, Н.О. Бабій, В.В. Кирпічова, Л.І. Гетьман, Т.В. Гриценко, О.В. Молчанець. *Актуальна інфектологія*. 2018. Том 6. № 5. С. 234–239. (Дисертантом проаналізовано дані, підготовлено статтю до друку).

18. The changing epidemiological profile of HIV-1 subtype B epidemic in Ukraine / T. Vasylyeva, M. Liulchuk, L. Plessis, E. Fearnhill, V. Zadorozhna [et al.]. *AIDS research and human retroviruses*. 2019. No.35 (2). P. 155–163. (Дисертантом проведено секвенування геному ВІЛ, аналіз отриманих результатів, взято участь у підготовці статті до друку).

19. HIV drug resistance in person who inject drugs enrolled in an HIV prevention trial in Indonesia, Ukraine, and Vietnam: HPTN074 / Ph. Palumbo, Y. Zhang, J. Fogel, X. Guo, W. Clarke, A. Breaud, P. Richardson, E. Piwowar-Manning, S. Hart, E. Hamilton, N. Hoa, M. Liulchuk [et al.]. *PLoS ONE*. 2019. No.14 (10). P. 1–16. (Дисертантом проведено збір зразків крові, аналіз отриманих результатів, взято участь у підготовці статті до друку).

20. Phylogenetic Analysis of Human Immunodeficiency Virus from People Who Inject Drugs in Indonesia, Ukraine, and Vietnam: HPTN 074 / M. Sivay, M. Grabowski, Y. Zhang, P. Palumbo, X. Guo, E. Piwowar-Manning, E. Hamilton, T. Ha, S. Antonyak, D. Imran, V. Go, M. Liulchuk [et al.]. *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 71(8). P. 1836–1846. (Дисертантом проведено збір зразків крові, аналіз отриманих результатів, взято участь у підготовці статті до друку).

21. Phylodynamics Helps to Evaluate the Impact of an HIV Prevention Intervention / T. Vasylyeva, A. Zarebski, P. Smyrnov, L. Williams, A. Korobchuk, M. Liulchuk, V. Zadorozhna [et al.]. *Viruses*. 2020. No.12. P. 469–484. (Дисертантом проведено секвенування геному ВІЛ, аналіз отриманих результатів, взято участь у підготовці статті до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Моніторинг активації цитомегаловірусу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД осіб з використанням сучасних методів лабораторної діагностики / А.Ф. Фролов, С.В. Антоненко, М.Г. Люльчук, М.В. Абдуллаєва, О.М. Кравченко, Н.О. Бабій. "Епідеміологія, сучасні методи діагностики та профілактики гострих інфекцій дихальних шляхів": матеріали науково-

практичної конференції (м. Київ, 7–8 лютого 2007 р.). Київ, 2007. С. 90–91. *(Здобувачем проведено дослідження методом ПЛР, проаналізовано отримані дані, систематизовано матеріал, підготовлено статтю до друку).*

2. Вивчення спектру коінфекцій вірусного генезу у ВІЛ-інфікованих осіб / Н.О. Бабій, А.М. Щербінська, О.М. Кравченко, М.Г. Люльчук. *"Епідеміологія, сучасні методи діагностики та профілактики гострих інфекцій дихальних шляхів"*: матеріали науково-практичної конференції (м. Київ, 7–8 лютого 2007 р.). Київ, 2007. С. 80–81. *(Дисертантом проведено молекулярно-генетичні дослідження методом ПЛР, проаналізовано отриманий матеріал, взято участь у підготовці висновків).*

3. Характеристика первичной распространенности резистентных штаммов ВИЧ на разных стадиях эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Украине / М.Г. Люльчук, Н.А. Бабий, А.М. Щербинская, С.В. Антоненко, С.И. Доан. *III конференция по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии*: материалы конференции (г. Москва, 28–30 октября 2009 г.). Москва, 2009. Т.1. С. 43. *(Дисертантом сформульовано ідею, проведено секвенування геному ВІЛ, проаналізовано дані, підготовлено тези до друку).*

4. Щербинская А.М., Люльчук М.Г. Опыт оказания интегрированной помощи больным ВИЧ-инфекцией в Украине. *III конференция по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии*: материалы конференции (г. Москва, 28–30 октября 2009 г.). Москва, 2009. Т.1. С. 45. *(Дисертантом проаналізовано дані, підготовлено роботу до друку).*

5. Изучение субтиповой структуры ВИЧ в регионах Украины в условиях внедрения широкомасштабной АРТ / М.Г. Люльчук, Н.А. Бабий, С.В. Антоненко, А.М. Щербинская, С.И. Доан, О.М. Можаровская, Т.М. Суховецкая. *«Молекулярная диагностика – 2010»*: материалы VII Всероссийской научно-практической конференции (г.Москва, 24-26 ноября 2010 г.). Москва, 2010. С. 63–64. *(Дисертантом сформульовано ідею, проведено дослідження методом ПЛР, проаналізовано дані, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).*

6. Бабій Н.О., Щербінська А.М., Люльчук М.Г. Поширеність резистентних до АРВ-препаратів штамів ВІЛ-1 у ВІЛ-інфікованих жінок, які отримують високоактивну антиретровірусну терапію. *Інфекційні хвороби: невирішені проблеми (діагностика, етіопатогенетичні особливості, лікування, профілактика)*: матеріали науково-практичної конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського (м. Київ, 16 жовтня 2013 р.). Київ, 2013. С. 10–11. (Дисертантом проведено секвенування геному ВІЛ, проаналізовано дані, взято участь у формуванні висновків).

7. Люльчук М.Г. Вплив прихильності пацієнтів до антиретровірусної терапії на вірусологічну ефективність лікування. «За кожне життя разом»: матеріали другої національної науково-практичної конференції з питань ВІЛ-інфекції/СНІДу (м. Київ, 24-26 жовтня 2013р.). *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2013. Додаток №2. С. 20–21.

8. Частота вірусологічної неефективності терапії у ВИЧ-інфікованих пацієнтів з різною тривалістю прийому АРВ-препаратів в Україні / М.Г. Люльчук, В.В. Кирпичева, Н.А. Бабій, А.М. Щербінська, С.В. Антоненко. «Молекулярна діагностика – 2014»: матеріали VII Всеросійської науково-практичної конференції (г. Москва, 18–20 марта 2014 г.). Москва. 2014. С. 70. (Дисертантом сформульовано ідею, проведено дослідження методом ПЛР, проаналізовано дані, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).

9. Поширеність резистентних до антиретровірусних препаратів штамів ВІЛ у жінок з неефективною АРВ-терапією / Н.О. Бабій, М.Г. Люльчук, А.М. Щербінська, В.В. Кирпичова. *Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист*: матеріали науково-практичної конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та 120-річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (м. Київ, 12 – 13 жовтня 2016 р.). Київ, 2016. С. 14–15. (Дисертантом взято участь у

секвенуванні геному ВІЛ, здійснено аналіз даних, взято участь в узагальненні даних та формулюванні висновків).

10. Моніторинг резистентності ВІЛ в Україні в умовах розширення масштабів АРТ / М.Г. Люльчук, А.М. Щербінська, Н.О. Бабій, В.В. Кирпічова. *Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист*: матеріали науково-практичної конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та 120-річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (м. Київ, 12–13 жовтня 2016 р.). Київ, 2016. С. 66–67. (Дисертантом сформульовано ідею, проведено дослідження методом ПЛР, проаналізовано дані, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).

11. Оцінка індикаторів раннього попередження медикаментозної резистентності ВІЛ в закладах України, що надають антиретровірусну терапію / М.Г. Люльчук, О.Л. Мищенко, Т.В. Гриценко, А.М. Щербінська. *За кожне життя разом: прискорення до мети 90-90-90*: матеріали третьої національної науково-практичної конференції (м. Київ, 21–23 листопада 2016р.). *Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби)*. 2016. № 3–4 (27). С. 88–89. (Здобувачем організовано збір даних, здійснено ретроспективний аналіз, систематизовано матеріал, підготовлено статтю до друку).

12. Проблема резистентності ВІЛ до різних класів АРВ-препаратів / М.Г. Люльчук, А.М. Щербінська, Н.О. Бабій, В.В. Кирпічова. *Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека*: матеріали науково-практичної конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського, приуроченої до 130-річчя від дня його народження (м. Київ, 12-13 жовтня 2017р.). Київ, 2017. С. 110–111. (Дисертантом сформульовано ідею, проведено секвенування геному ВІЛ, проаналізовано дані, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).

13. Люльчук М.Г., Задорожная В.И., Щербинская А.М. Проблема резистентности ВІС в Україні. *Молекулярная диагностика – 2018: материалы Международной научно-практической конференции* (г. Минск, 27–28 сентября 2018 г.). Минск, 2018. С. 400. *(Дисертантом сформульовано ідею, проведено секвенування геному ВІЛ, проаналізовано дані, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).*

14. Глобальні задачі в подоланні епідемії ВІЛ/СНІДу в контексті завдань лабораторної служби діагностики ВІЛ-інфекції в Україні / А.М. Щербінська, М.Г. Люльчук, Н.О. Бабій, В.В. Кирпичова. *Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та приуроченої до 25-річчя Національної академії медичних наук України* (м. Київ, 11–12 жовтня 2018 р.). Київ, 2018. С. 191–193. *(Дисертантом проаналізовано дані, підготовлено тези до друку).*

15. Розвиток кадрового потенціалу лабораторій діагностики ВІЛ-інфекції/СНІДу як необхідної складової для досягнення цілей 90-90-90 / І.В. Андріанова, М.Г. Люльчук, Н.О. Бабій, В.В. Кирпичова, А.М. Щербінська. *Україна. Здоров'я нації*. 2018. № 3 (50). С. 113. *(Дисертантом проаналізовано дані, взято участь у підготовці тез до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Телегін Д.Є., Антоненко С.В., Люльчук М.Г., Кравченко О.М., Панасенко Г.В. Спосіб виявлення контамінації медичного обладнання та інструментарію патогенними вірусами з парентеральним шляхом передачі: пат. 67620А Україна. № 20031110427; заявл. 19.11.2003; опубл. 15.06.2004, Бюл. № 6, 2004 *(Дисертантом здійснено молекулярно-генетичні дослідження методом ПЛР, аналіз отриманих даних, взято участь в оформленні патенту).*

2. Фролов А.Ф., Антоненко С.В., Люльчук М.Г., Бабій Н.О. Спосіб визначення персистуючого вірусу грипу у ВІЛ-інфікованих осіб в міжепідемічний по грипу період: пат. 43503 Україна. № u200900614; заявл. 28.01.2009; опубл. 25.08.2009, Бюл. № 16, 2009 (*Дисертантом проведено патентний пошук, узгоджено ідею розробки способу, взято участь в оформленні патенту*).

3. Марієвський В.Ф., Доан С.І., Люльчук М.Г., Бабій Н.О. Спосіб приготування зразків сухих крапель крові для проведення молекулярно-генетичних досліджень: пат. 66454 Україна. № u201105359; заявл. 27.04.2011; опубл. 10.01.2012, Бюл. № 1, 2012 (*Дисертантом проведено патентний пошук, узгоджено ідею розробки способу, оформлено патент*).

4. Котова Н.В., Бабій Н.О., Андріанова І.В., Люльчук М.Г., Рингач Н.О. Оцінювання сучасного стану ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-позитивними матерями. Київ: ПЦ «Фоліант», 2013. 60 с. (*Дисертантом проаналізовано літературні джерела, підготовлено до друку окремі розділи монографії*).

ДОДАТОК Б

Апробація результатів дослідження

- науковий форум «Основи і сучасні можливості ПЛР-діагностики» (30-31 березня 2010 р., м. Київ, форма участі – *публікація тез, усна доповідь*);
- науковий форум «Основи лабораторної діагностики резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів» (19-20 травня 2010 р., м. Київ, форма участі – *усна доповідь*);
- науково-практична конференція «Діагностичні та організаційні питання щодо створення системи забезпечення якості клінічних лабораторних досліджень» (28-29 вересня 2010 р., м. Київ, форма участі – *публікація тез, усна доповідь*);
- наукова нарада міжнародних експертів ВООЗ з питань використання нових методів лабораторної діагностики, що направлені на удосконалення епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією, (15-16 листопада 2010 р., м. Санкт-Петербург, Росія, форма участі – *усна доповідь*);
- Національна науково-практична конференція з міжнародною участю з питань ВІЛ-інфекції/СНІДу «За кожне життя разом» (17-19 листопада 2010 р., м. Київ, форма участі – *публікація тез, усна доповідь*);
- науково-практична конференція «Актуальні питання лабораторної діагностики» (19-21 квітня 2011 р., м. Київ, форма участі – *публікація тез, усна доповідь*);
- науковий семінар «Медикаментозна стійкість ВІЛ та створення єдиної україно-російської бази даних результатів генотипування» (18-19 травня 2011 р., м. Київ, форма участі – *усна доповідь*);

- засідання робочої групи МОЗ з питань лабораторного моніторингу резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів (2010–2019 рр., м. Київ, форма участі – *усні доповіді*);
- науково-практична конференція «Теоретичні засади оптимізації системи епідеміологічного нагляду за інфекційними хворобами в Україні та світі на сучасному етапі» (читання, присвячені пам'яті академіка Л.В. Громашевського) (13-14 жовтня 2011 р., м. Київ, форма участі – *публікація тез*);
- міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (25-27 вересня 2012 р., м. Київ, форма участі – *публікація тез, усна доповідь*);
- науково-практична конференція «Сучасний стан і проблеми епідеміології та інфекційної патології в Україні» (читання, присвячені 125 річчю з дня народження академіка Л.В. Громашевського) 10-11 жовтня 2012 р., форма участі – *публікація тез*);
- II міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (16-19 квітня 2013 р., м. Київ, форма участі – *публікація тез, усна доповідь*);
- науково-практична конференція «Інфекційні хвороби: не вирішені проблеми (діагностика, етіопатогенетичні особливості, лікування, профілактика)» (читання, присвячені 126-річчю з дня народження академіка Л.В. Громашевського) (16 жовтня 2013 р., м. Київ, форма участі – *публікація тез, усна доповідь*);
- II національна науково-практична конференція з питань ВІЛ-інфекції/СНІДу «За кожне життя разом» (24-26 жовтня 2013 р., м. Київ, форма участі – *публікація тез, усна доповідь*);

- науково-практична конференція «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні» (читання, присвячені академіку Л.В. Громашевському) (15-16 жовтня 2015 р., м. Київ, форма участі – *публікація тез, усна доповідь*);
- науково-практична конференція «Читання» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та 120-річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» (12-13 жовтня 2016 р., м. Київ, форма участі – *публікація тез, усна доповідь*);
- щорічні «Читання» пам'яті академіка Л.В. Громашевського, приуроченій до 130-річчя від дня його народження (12-13 жовтня 2017 р., м. Київ, форма участі – *публікація тез, усна доповідь*),
- Міжнародна науково-практична конференція «Молекулярна діагностика 2018» (27-28 вересня 2018 р., м. Мінськ (Білорусь) , форма участі – *публікація тез, усна доповідь*).

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів наукових досліджень в навчальний процес
кафедри вірусології ННЦ «Інститут біології та медицини»

1. Назва пропозиції для впровадження

Спосіб прогнозування поширення резистентних штамів ВІЛ

2. Установа розробник, поштова адреса, П.І.Б. авторів

Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ, вул. Амосова, 5; Щербінська А.М., Люльчук М.Г, Кирпічова В.В.

3. Джерело інформації (назва, рік видання метод. рекомендацій, інформаційного листа, посилання на патент, наукову статтю, монографію).

Tetyana I. Vasylyeva, Mariia Liulchuk, Samuel R. Friedman, Iana Sazonova, Nuno R. Faria, Aris Katzourakis, Nataliia Babii, Alla Scherbinska, Julien Thézé, Oliver G. Pybus, Pavlo Smyrnov, Jean L. Mbisa, Dimitrios Paraskevis, Angelos Hatzakis, Gkikas Magiorkinis
Molecular epidemiology reveals the role of war in the spread of HIV in Ukraine // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2018. – Vol. 115. – N.3. – P. 1051–1056.

4. Назва закладу де впроваджено:

Впроваджено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях Київського національного університету імені Тараса Шевченка ННЦ «Інститут біології та медицини», кафедри вірусології.

5. Термін впровадження: початок **2018 р.**
завершення **2019 р.**

6. Загальна кількість спостережень: 6 лекцій, 6 практичних занять.

7. Ефективність впровадження (відповідно до критеріїв викладених в джерелі інформації): Розроблено нові навчальні матеріали щодо застосування філогеографічного аналізу для прогнозування поширення епідемії ВІЛ-інфекції в умовах активних міграційних процесів в Україні та світі.

8. Зауваження, пропозиції: рекомендувати подальше застосування запропонованого способу прогнозування в навчальних матеріалах кафедри.

19” грудня 2019 р.

Завідувач кафедри вірусології,

Навчально-наукового центру

«Інститут біології та медицини»

Київського національного університету

імені Тараса Шевченка, проф. д-р біол. наук, професор

І.Г. Будзанівська

Стігунце І.Г. Будзанівська
Завідувач кафедри
І.Г. Будзанівська



ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор

Національної медичної академії

післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

чл.-кор. НАМН України

професор Вдовиченко Ю.П.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб прогнозування поширення резистентних штамів ВІЛ
- 2. Установа розробник, поштова адреса, П.І.Б. авторів:** Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України», м. Київ, вул. Амосова, 5; Щербінська А.М., Люльчук М.Г., Кирпичова В.В.
- 3. Джерело інформації:** Tetyana I. Vasylyeva, Mariia Liulchuk, Samuel R. Friedman, Iana Sazonova, Nuno R. Faria, Aris Katzourakis, Nataliia Babii, Alla Scherbinska, Julien Thézé, Oliver G. Pybus, Pavlo Smyrnov, Jean L. Mbisa, Dimitrios Paraskevis, Angelos Hatzakis, Gkikas Magiorkinis Molecular epidemiology reveals the role of war in the spread of HIV in Ukraine // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2018. – Vol. 115. – N.3. – P. 1051–1056.
- 4. Де впроваджено:** в навчальний процес кафедри вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика
- 5. Форма впровадження:** включено до навчального матеріалу семінарів на циклах спеціалізації та тематичного удосконалення вірусологічного напрямку.
- 6. Термін впровадження:** 2019-2020 рр.
- 7. Ефективність впровадження:** Застосування філогеографічного аналізу дозволяє прогнозувати поширення епідемії ВІЛ-інфекції в умовах активних міграційних процесів.

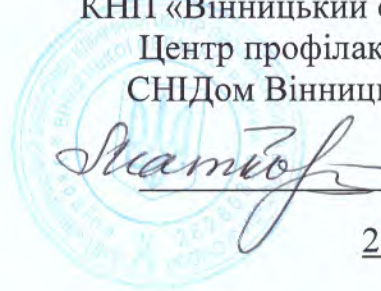
Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедрою вірусології
Національної медичної академії
післядипломної освіти
ім. П.Л.Шупика,
д.мед.наук, професор

І.В.Дзюблик

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП «Вінницький обласний клінічний
Центр профілактики та боротьби зі
СНІДом Вінницької обласної Ради»
І. А. Матковський



27 листопада 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1 Назва впровадження: Аналіз індикаторів раннього попередження формування резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів в Україні

2 Ким запропоновано, адреса, виконавці:

¹ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», вул. М. Амосова, 5, Київ, 03038, Україна

²ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», вул. Ярославська, 41, Київ, 04071, Україна

³Представництво ВООЗ в Україні, вул. Боричів Тік, 30; Київ 04071, Україна
Н.М. Нізова², М.Г. Люльчук¹, Ю.В.Кобища³, К.В. Воронова²

3 Джерело інформації: Аналіз індикаторів раннього попередження формування резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів в Україні / Н.М. Нізова, М.Г. Люльчук, Ю.В. Кобища, К.В. Воронова // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2013. №1 (12). С. 14–24.

4 Де і коли впроваджено (назва закладу):

КНП «Вінницький обласний клінічний Центр профілактики та боротьби зі СНІДом Вінницької обласної ради»

Термін впровадження: 2018-2019 рр.

Ефективність впровадження: 100%

Зауваження, пропозиції: відсутні

Відповідальний за впровадження:
Медичний директор

Г. О. Мохній

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП «Вінницький обласний клінічний
Центр профілактики та боротьби зі
СНІДом Вінницької обласної Ради»

І. А. Матковський



3 грудня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1 Назва впровадження: «СПОСІБ ПРИГОТУВАННЯ ЗРАЗКІВ СУХИХ КРАПЕЛЬ КРОВІ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ».

2 Ким запропоновано, адреса, виконавці:

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», вул. М. Амосова, 5, Київ, 03038, Україна

Марієвський В.Ф., Доан С.І., Люльчук М.Г., Бабій Н.О., Щербінська А.М

3 Джерело інформації: Патент №66454 Україна: МПК G01N 33/50 (2006.01) / № u201105359; заявл. 27.04.2011; опубл. 10.01.2012, Бюл. № 1, 2012 р.

4 Де і коли впроваджено (назва закладу):

КНП «Вінницький обласний клінічний центр профілактики та боротьби зі СНІДом Вінницької обласної ради»

Термін впровадження: 2018-2019 рр.

Ефективність впровадження: 100%

Зауваження, пропозиції: відсутні

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор



Г.О.Мохній

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Хмельницький обласний центр
профілактики та боротьби зі СНІДом
Хмельницької обласної ради»

О.П.Касяндрук



1 листопада 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1 Назва впровадження: Аналіз індикаторів раннього попередження формування резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів в Україні.

2 Ким запропоновано, адреса, виконавці:

¹ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», вул. М.Амосова, 5, Київ, 03038, Україна

²ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», вул. Ярославська, 41, Київ, 04071, Україна

³Представництво ВООЗ в Україні, вул. Боричів Тік, 30; Київ 04071, Україна
Н.М.Нізова², М.Г. Люльчук¹, Ю.В.Кобища³, К.В. Воронова²

3 Джерело інформації: Аналіз індикаторів раннього попередження формування резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів в Україні / Н.М.Нізова, М.Г. Люльчук, Ю.В. Кобища, К.В. Воронова // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2013. №1 (12). С. 14–24.

4 Де і коли впроваджено (назва закладу):

КНП «Хмельницький обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом
Хмельницької обласної ради»

Термін впровадження: 2018-2019 рр.

Ефективність впровадження: 100%

Зауваження, пропозиції: відсутні

Відповідальний за впровадження:

Зав.стаціонарним відділенням

В.Підкалюк

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Хмельницький обласний центр
профілактики та боротьби зі СНІДом
Хмельницької обласної ради»

О.П.Касяндрук



1 листопада 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1 Назва впровадження: «СПОСІБ ПРИГОТУВАННЯ ЗРАЗКІВ СУХИХ КРАПЕЛЬ КРОВІ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ».

2 Ким запропоновано, адреса, виконавці:

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», вул. М.Амосова, 5, Київ, 03038, Україна
Марієвський В.Ф., Доан С.І., Люльчук М.Г., Бабій Н.О., Щербінська А.М

3 Джерело інформації: Патент №66454 Україна: МПК G01N 33/50 (2006.01) / № u201105359; заявл. 27.04.2011; опубл. 10.01.2012, Бюл. № 1, 2012 р.

4 Де і коли впроваджено (назва закладу):

КНП «Хмельницький обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом»
Хмельницької обласної ради»

Термін впровадження: 2018-2019 рр.

Ефективність впровадження: 100%

Зауваження, пропозиції: відсутні

Відповідальний за впровадження:
Зав.стаціонарним відділенням

В.Підкалюк

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Комунального підприємства

"Дніпропетровський обласний центр
з профілактики та боротьби зі СНІДом" ДОР

І.В.Чухалова



12 11 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1 Назва впровадження: Аналіз індикаторів раннього попередження формування резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів в Україні.

2 Ким запропоновано, адреса, виконавці:

¹ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», вул. М. Амосова, 5, Київ, 03038, Україна

²ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», вул. Ярославська, 41, Київ, 04071, Україна

³Представництво ВООЗ в Україні, вул. Боричів Тік, 30; Київ 04071, Україна

Н.М. Нізова², М.Г. Люльчук¹, Ю.В.Кобища³, К.В. Воронова²

3 Джерело інформації: Аналіз індикаторів раннього попередження формування резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів в Україні / Н.М. Нізова, М.Г. Люльчук, Ю.В. Кобища, К.В. Воронова // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2013. №1 (12). С. 14–24.

4 Де і коли впроваджено (назва закладу):

Комунальне підприємство "Дніпропетровський обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом" Дніпропетровської обласної ради
Термін впровадження: 2018-2019 рр.

Ефективність впровадження: 100%

Зауваження, пропозиції: відсутні

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря

Тудова М.Т.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Комунального підприємства

"Дніпропетровський обласний центр

з профілактики та боротьби зі СНІДом" ДОР

І.В. Чухалова



12 11 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1 Назва впровадження: «СПОСІБ ПРИГОТУВАННЯ ЗРАЗКІВ СУХИХ КРАПЕЛЬ КРОВІ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ».

2 Ким запропоновано, адреса, виконавці:

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», вул. М. Амосова, 5, Київ, 03038, Україна

Марієвський В.Ф., Доан С.І., Люльчук М.Г., Бабій Н.О., Щербінська А.М

3 Джерело інформації: Патент №66454 Україна: МПК G01N 33/50 (2006.01) / № u201105359; заявл. 27.04.2011; опубл. 10.01.2012, Бюл. № 1, 2012 р.

4 Де і коли впроваджено (назва закладу):

Комунальне підприємство "Дніпропетровський обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом" Дніпропетровської обласної ради
Термін впровадження: 2018-2019 рр.

Ефективність впровадження: 100%

Зауваження, пропозиції: відсутні

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря

Гудова М. Г.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КНП «Одеський обласний центр
соціально значущих хвороб»
Одеської обласної Ради



С.В. Єсипенко

2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1 Назва впровадження: Аналіз індикаторів раннього попередження формування резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів в Україні.

2 Ким запропоновано, адреса, виконавці:

¹ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», вул. М. Амосова, 5, Київ, 03038, Україна

²ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», вул. Ярославська, 41, Київ, 04071, Україна

³Представництво ВООЗ в Україні, вул. Боричів Тік, 30; Київ 04071, Україна
Н.М. Нізова², М.Г. Люльчук¹, Ю.В.Кобища³, К.В. Воронова²

3 Джерело інформації: Аналіз індикаторів раннього попередження формування резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів в Україні / Н.М. Нізова, М.Г. Люльчук, Ю.В. Кобища, К.В. Воронова // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2013. №1 (12). С. 14–24.

4 Де і коли впроваджено (назва закладу):

КНП «Одеський обласний центр соціально значущих хвороб» Одеської обласної Ради

Термін впровадження: 2018-2019 рр.

Ефективність впровадження: 100%

Зауваження, пропозиції: відсутні

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря

Т.А.Рибак

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КНП «Одеський обласний центр
соціально значущих хвороб»
Одеської обласної Ради



С.В. Єсипенко

2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1 Назва впровадження: «СПОСІБ ПРИГОТУВАННЯ ЗРАЗКІВ СУХИХ КРАПЕЛЬ КРОВІ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ».

2 Ким запропоновано, адреса, виконавці:

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», вул. М. Амосова, 5, Київ, 03038, Україна
Марієвський В.Ф., Доан С.І., Люльчук М.Г., Бабій Н.О., Щербінська А.М

3 Джерело інформації: Патент №66454 Україна: МПК G01N 33/50 (2006.01) / № u201105359; заявл. 27.04.2011; опубл. 10.01.2012, Бюл. № 1, 2012 р.

4 Де і коли впроваджено (назва закладу):

КНП «Одеський обласний центр соціально значущих хвороб» Одеської обласної Ради

Термін впровадження: 2018-2019 рр.

Ефективність впровадження: 100%

Зауваження, пропозиції: відсутні

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря

Т.А.Рибак

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

ОКНП «Чернівецький обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом»

В.М. Мочульський



2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1 Назва впровадження: Аналіз індикаторів раннього попередження формування резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів в Україні.

2 Ким запропоновано, адреса, виконавці:

¹ ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», вул. М.Амосова, 5, Київ, 03038, Україна

² ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», вул. Ярославська, 41, Київ, 04071, Україна

³ Представництво ВООЗ в Україні, вул. Боричів Тік, 30; Київ 04071, Україна
Н.М.Нізова², М.Г. Люльчук¹, Ю.В.Кобища³, К.В. Воронова²

3 Джерело інформації: Аналіз індикаторів раннього попередження формування резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів в Україні / Н.М.Нізова, М.Г. Люльчук, Ю.В. Кобища, К.В. Воронова // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2013. №1 (12). С. 14–24.

4 Де і коли впроваджено (назва закладу):

ОКНП «Чернівецький обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом» Термін впровадження: 2018-2019 рр.

Ефективність впровадження: 100%

Зауваження, пропозиції: відсутні

Відповідальний за впровадження:

Завідувач амбулаторно-поліклінічного відділення

Караушу І.В. 

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

ОКНП «Чернівецький обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом»

В.М. Мочульський



11. 11. 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1 Назва впровадження: «СПОСІБ ПРИГОТУВАННЯ ЗРАЗКІВ СУХИХ КРАПЕЛЬ КРОВІ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ».

2 Ким запропоновано, адреса, виконавці:

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», вул. М.Амосова, 5, Київ, 03038, Україна
Марієвський В.Ф., Доан С.І., Люльчук М.Г., Бабій Н.О., Щербінська А.М

3 Джерело інформації: Патент №66454 Україна: МПК G01N 33/50 (2006.01) / № u201105359; заявл. 27.04.2011; опубл. 10.01.2012, Бюл. № 1, 2012 р.

4 Де і коли впроваджено (назва закладу):

ОКНП «Чернівецький обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом»

Термін впровадження: 2018-2019 рр.

Ефективність впровадження: 100%

Зауваження, пропозиції: відсутні

Відповідальний за впровадження:

Завідувач амбулаторно-поліклінічного відділення

Караушу І.В.