

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ
ім. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО НАМН УКРАЇНИ»**

ЛЮЛЬЧУК МАРІЯ ГЕННАДІЇВНА

УДК 616.9.579.828.:616.921.5.:616.9.578.8.25.12-07

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

14.02.02 – епідеміологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2021

Робота виконана в Державній Установі «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України»

Науковий консультант Заслужений діяч науки і техніки,
доктор медичних наук, професор
ЩЕРБІНСЬКА Алла Михайлівна,
ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В. Громашевського НАМН України»,
завідувач лабораторії молекулярної вірусології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
ДЗЮБЛИК Ірина Володимирівна,
Національна медична академія післядипломної
освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України,
завідувач кафедри вірусології;

доктор медичних наук, професор
ЧУМАЧЕНКО Тетяна Олександрівна, Харківський
національний медичний університет МОЗ України,
завідувач кафедри епідеміології;

доктор медичних наук, доцент
ІВАНЬКО Олеся Михайлівна,
Українська військово-медична академія МО України,
начальник Науково-дослідного інституту проблем
військової медицини

Захист відбудеться «27» квітня 2021 р. об 11.00 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», за адресою: 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5.

Із дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5).

Автореферат розісланий « 25 » березня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук



Т.Л. Мартинович

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. З часу виявлення вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) та синдрому набутого імунодефіциту (СНІД) пройшло понад 35 років, але проблема боротьби з пандемією ВІЛ/СНІДу все ще залишається пріоритетом політики в галузі охорони здоров'я та соціального розвитку багатьох країн. За час пандемії більше 75 млн. людей інфікувалися 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-позитивних, хворих на СНІД та смертей від хвороб, обумовлених СНІДом (World Health Organization, 2020).

В умовах активізації епідемічного процесу ВІЛ-інфекції зростають масштаби охоплення ВІЛ-позитивних пацієнтів антиретровірусною терапією (АРТ). 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 та перебували на обліку в закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), 113 046 осіб (83%) отримували АРТ, у 86% з них досягнуто вірусологічної ефективності терапії.

Проте АРТ у деяких випадках може виявитися неефективною у зв'язку з ймовірністю формування резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів (АРВП) та циркуляції серед населення нечутливих до медикаментозних препаратів форм вірусу (Lyidogan P., 2014; Godfrey C., 2017).

Однією з біологічних властивостей, що дозволяє 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, в якій відсутні механізми корекції власних помилок. ВІЛ копіює свій генетичний матеріал із самою високою частотою мутацій, що взагалі відома серед будь-яких мікроорганізмів (O'Neil P., 2002; Sarafianos S., 2009; Sanjuan R., 2010).

Різні субтипи ВІЛ мають неоднакову здатність формувати мутації резистентності (MR) ВІЛ. Від субтипової структури вірусу залежать особливості епідемічного процесу ВІЛ-інфекції, рівень первинної та набутої резистентності ВІЛ у конкретному регіоні та загалом у країні (Castro H., 2013; Pham Q., 2014; Rhee S., 2015).

На ефективність лікування можуть негативно впливати й такі фактори, як недосконала якість роботи ЗОЗ, що здійснюють медичний супровід ЛЖВ, недостатня прихильність пацієнта до терапії (Cortez K., 2011; Cambiano V., 2014). У випадку з ВІЛ-інфекцією неможливо досягти повної ерадикації етіологічного збудника і поняття «АРТ» означає постійний (пожиттєвий) прийом пацієнтом призначених лікарем лікарських засобів 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 збудника інфекції з можливістю передачі резистентних до антиретровірусних препаратів (АРВП) варіантів ВІЛ (Щербінська А., 2000; Santoro M., 2013; Покровский В., 2016). Пацієнти, інфіковані резистентним вірусом, 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.

Система епідеміологічного нагляду (ЕН) за ВІЛ-інфекцією в Україні поки що не враховує тенденцій, пов'язаних із ризиком формування стійкості ВІЛ до АРВП. Тому актуальним питанням є вдосконалення ЕН за ВІЛ-інфекцією шляхом епідеміологічного контролю за структурою популяції вірусу, що циркулює в країні, розробки стратегії моніторингу, що базуватиметься на результатах вивчення біологічних властивостей збудника, впливу природних та соціальних факторів на поширеність первинної та набутої резистентності, встановлення причин, що сприяють формуванню стійкості вірусу до АРВП, пошуку шляхів мінімізації ризику розвитку резистентності ВІЛ. Це має надати можливість призупинити поширення епідемії ВІЛ/СНІДу в країні, попередити нові випадки інфікування, прожити повноцінне життя ВІЛ-позитивним людям 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 ім. Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України»: «Створення системи моніторингу розвитку резистентності та поширення серед населення стійких до антиретровірусних препаратів штамів ВІЛ в Україні» (номер державної реєстрації – 0108U000022; строки виконання – 2008–2010 рр.); «Молекулярно-генетична характеристика популяції збудника ВІЛ-інфекції на сучасному етапі розвитку епідемічного процесу в Україні» (номер державної реєстрації – 0111U002006; строки виконання 2011–2013 рр., автор – відповідальний виконавець); «Молекулярно-епідеміологічний моніторинг передачі ВІЛ від матері до дитини і шляхи його удосконалення» (номер державної реєстрації – 0114U000388; строки виконання 2014–2016 рр.); «Молекулярно-генетична структура популяції ВІЛ, що циркулює в умовах розширення антиретровірусної терапії в Україні» (номер державної реєстрації 0117U000423; строки виконання 2017–2019 рр., автор – відповідальний виконавець).

Мета дослідження – удосконалити систему епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією шляхом розробки стратегії моніторингу резистентності ВІЛ в Україні на підставі вивчення субтипової структури популяції вірусу, поширеності первинної та набутої резистентності ВІЛ, інших факторів, що сприяють ризику формування стійкості збудника до АРВП.

Завдання дослідження:

- 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 АРВП, у пацієнтів різних вікових груп, із різною тривалістю лікування;
- 4) вивчити 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 ВІЛ-інфекції, система епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією.

Предмет дослідження – захворюваність на ВІЛ-інфекцію, зразки плазми крові ВІЛ-позитивних осіб, зразки генетичного матеріалу ВІЛ, медична документація обліку пацієнтів.

Методи дослідження: бібліосемантичний, епідеміологічні, молекулярно-генетичні, біоінформативні, статистичні.

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

- 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 є 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 мутацій резистентності ВІЛ;
- показано, що епідеміологічні характеристики ВІЛ-1 субтипу В в Україні змінилися. Він більше не обмежується популяцією людей, які вживають наркотики ін'єкційним шляхом (ЛВІН) і поширюється по всій країні. Також він не зосереджений у популяції 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;

– виявлено, що 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% випадків; до інгібіторів протеази (ІП) – в 0,2% випадків; визначено, що у дітей формування МР ВІЛ до препаратів класів ННІЗТ та ІП відбувається достовірно ($p < 0,05$) рідше в порівнянні з дорослими пацієнтами, оскільки більшість дітей розпочинають АРТ з препаратів класу ІП 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 ІП, 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. 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. 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 в Кабінет 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 натепер

використовується регіональними центрами профілактики і боротьби зі СНІДом у повсякденній практиці.

Впроваджено моніторинг індикаторів раннього попередження резистентності ВІЛ, що дозволяє виявити недоліки існуючих програм АРТ на місцевому та національному рівнях. Встановлено, що в більшості регіонів існують проблеми з утриманням пацієнтів під диспансерним наглядом та своєчасним обстеженням їх на рівень вірусного навантаження (ВН) ВІЛ, що певним чином підвищує ризик формування стійкості ВІЛ до АРВП.

Доведено необхідність впровадження в Україні новітніх технологій для виявлення мультирезистентних до АРВП варіантів ВІЛ.

Показано, що потребує удосконалення система підготовки медичних працівників з питань резистентності ВІЛ (вибору дієвих режимів лікування, інтерпретації даних генотипування ВІЛ, основ формування прихильності пацієнтів до терапії).

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

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 закладів охорони здоров'я, що надають медичну допомогу ВІЛ-позитивним пацієнтам: Комунальних некомерційних підприємств «Одеський обласний центр соціально значущих хвороб» Одеської обласної ради та «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, Організації колективного управління Чернівецький обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом.

Результати дослідження використовуються в навчальному процесі кафедри вірусології НЦЦ «Інститут біології та медицини» та кафедри вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

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 новий 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 вірусологічною неефективністю АРТ, практичних рекомендацій щодо доцільності заміни схеми АРТ у тому чи іншому випадках, особливо при виявленні у пацієнтів мультирезистентних форм ВІЛ. Протягом 2014–2017 рр. проведено 15 тренінгів, навчено 350 лікарів-інфекціоністів.

Апробація одержаних 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); щорічних «Читаннях» пам'яті академіка Л.В. Громашевського, приурочених до 130-річчя від дня його народження (12-13 жовтня 2017 р., м. Київ), Міжнародній науково-практичній конференції «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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми дисертаційного дослідження, розкрито її зв'язок із науковою діяльністю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», сформульовано мету та завдання, визначено об'єкт, предмет і методи дослідження, викладено наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача, наведено інформацію щодо апробацій та публікацій.

У **розділі 1** проведено огляд літературних джерел щодо епідеміології ВІЛ-інфекції/СНІДу, біологічних властивостей ВІЛ, основ АРТ, впливу різних факторів на первинну та набуту резистентність ВІЛ.

Різні субтипи ВІЛ мають неоднакову здатність до формування мутацій резистентності і від субтипової структури ВІЛ залежать особливості епідемічного процесу ВІЛ-інфекції, рівень первинної та набутої резистентності ВІЛ у конкретному регіоні та загалом у країні.

На території України лікування у вигляді комбінованих схем АРТ почали застосовувати з 1990-х років, проте загальнодоступною по всій території терапія стала з 2004 р. На кінець 2019 року для АРТ в Україні використовують препарати класів: нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ), нунуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ), інгібітори протеази (ІІ), інгібітори інтегрази (ІІІ). Комбінована терапія значно зменшує передачу ВІЛ, захворюваність та смертність від ВІЛ, але, у свою чергу, може індукувати розвиток резистентності ВІЛ до АРВП.

На тлі терапії резистентність ВІЛ формується при субоптимальних (недостатніх) концентраціях АРВП у крові пацієнта, коли не вдається повністю пригнітити реплікацію вірусу. Окрім біологічних властивостей ВІЛ причинами субоптимальної концентрації АРВП може бути так званий «фактор пацієнта» (стадія ВІЛ-інфекції, імунний статус пацієнта, наявність досвіду прийому АРТ, ступінь прихильності до терапії) або властивості самого лікарського засобу (ступінь його противірусної активності, токсичність, метаболізм, антагонізм, синергізм, генетичний бар'єр до резистентності).

Генетичний бар'єр, визначений як число вірусних мутацій ВІЛ, необхідних для подолання селективного тиску лікарського засобу, є важливою характеристикою різних класів АРВП. Відомо, що препарати класу ІІ мають високий генетичний бар'єр, тобто вимагають накопичення декількох МР ВІЛ, перш ніж вірус стане нечутливим до них. ННІЗТ, навпаки, мають низький генетичний бар'єр і для розвитку стійкості ВІЛ достатньо формування лише однієї МР ВІЛ.

На підставі узагальнення та систематизації інформації обґрунтовано актуальність вивчення біологічних властивостей ВІЛ, поширеності первинної та набутої резистентності ВІЛ серед пацієнтів різних регіонів України, встановлення причин, що сприяють формуванню стійкості ВІЛ до АРВП, пошуку шляхів мінімізації ризику її розвитку.

У розділі 2 наведено матеріали та методи дослідження.

Обсяг проведених досліджень обумовлений завданнями цієї роботи. Здійснено епідеміологічний аналіз інформаційних бюлетенів «ВІЛ-інфекція в Україні», даних медичних карт амбулаторного хворого (форма № 025/0), контрольних карт диспансерного хворого (форма № 030-5/0) пацієнтів, які знаходилися під диспансерним наглядом у клініці ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» та закладах охорони здоров'я, що надають медичну допомогу ВІЛ-позитивним пацієнтам.

За допомогою молекулярно-генетичних досліджень виявлено: рівень ВН ВІЛ-1, наявність МР ВІЛ-1, субтипову структуру популяції ВІЛ-1.

Рівень ВН ВІЛ визначався методом ПЛР із використанням комерційних тест-систем «RealTime HIV-1» (Abbott) за інструкцією виробника. Секвенування геному ВІЛ здійснювалося з використанням зареєстрованої в Україні тест-системи «ViroSeq™ Genotyping System v.2.1» (Celera Diagnostic, США) згідно з інструкцією виробника. Визначення нуклеотидної послідовності геному ВІЛ проводили на генетичному аналізаторі «ABI PRISM 3130xl Genetic Analyzer» (Applied BioSystems, США) з використанням програмного забезпечення ViroSeq Genotyping System Software v.2.8.

Генотипування ВІЛ-1 здійснювали за допомогою методу порівняльного аналізу електрофоретичної рухомості гетеродуплексів (method of gag/env heteroduplex mobility assay – НМА) в Американському військово-медичному об'єднанні NAMRU-3 (Naval American Medical Research Unit, м. Каїр, Єгипет) у рамках співробітництва. Виділення ДНК проводилось з лімфоцитів крові, з використанням тест-систем «Qiagen Blood DNA Mini kit» (Qiagen Inc., CA), за методикою виробника.

Субтипова структура ВІЛ та рівень первинної резистентності ВІЛ у 2009-2011 рр. визначалися в акредитованій ВООЗ лабораторії медичного факультету Університету в Монпельє (Франція). Дисертантом відпрацьовано методику приготування зразків СКК для молекулярно-генетичних досліджень, на методику отримано патент на корисну модель.

Біоінформативні дослідження включали філогеографічний аналіз. Проаналізовано 448 нуклеотидних послідовностей ВІЛ-1, отриманих у 2012-2015 роках з зразків крові пацієнтів з 24 українських регіональних центрів СНІДу. Нуклеотидні послідовності геному вірусу вирівнювалися із застосуванням програмного забезпечення MEGA 7.0, інструментів REGAv3 та COMET. За допомогою RAxML реконструйовано філогенетичне дерево максимальної правдоподібності (ML) з 2626 послідовностями (427 українських і 2199 еталонних). Аналіз молекулярних годин і дискретних ознак у BEASTv1.8.4 здійснювали з використанням загальної часової оборотної моделі заміщення нуклеотидів з гамма-розподіленою зміною швидкості між сайтами. Для філогеографічного аналізу дискретної ознаки український набір даних нуклеотидних послідовностей ВІЛ згруповано з 24 різних адміністративних областей у 7 географічних локацій. Кореляційний тест Спірмена застосовували для перевірки співвідношення чисельності експортних та імпортних подій

міграції вірусної лінії з деякими поведінковими та епідеміологічними характеристиками локацій. Дисертантом здійснено секвенування геному ВІЛ в 315 зразках плазми крові та статистичний аналіз отриманих даних.

В рамках наукового співробітництва з Оксфордським університетом проведено філогенетичний аналіз 120 сіквенсів гену *pol* ВІЛ-1 субтипу В.

Кількість досліджених об'єктів та проведених досліджень представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Обсяг виконаної роботи

№ п/п	Об'єкт/предмет вивчення	Кількість досліджень/ обстежень	
		проаналізовано	у тому числі власні
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, 2019 рр.	8956	
3.	Карти стаціонарних та амбулаторних хворих	676	
4.	Зразки лімфоцитів периферичної крові для визначення субтипової структури ВІЛ методом гетеродуплексного аналізу	163	85
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 АРВП методом секвенування геному ВІЛ	1378	838
9.	Послідовності нуклеотидів гену <i>pol</i> субтипу А ВІЛ-1 для філогеографічного аналізу	448	315
10.	Послідовності нуклеотидів гену <i>pol</i> субтипу В ВІЛ-1 для філогенетичного аналізу	120	32

Здійснено збір та аналіз індикаторів раннього попередження резистентності ВІЛ. У рамках наукового співробітництва з ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» та представництвом ВООЗ в Україні проведено аналіз ретроспективно зібраних в 2016, 2018, 2019 роках даних з 25 спеціалізованих ЗОЗ, що надавали послуги з АРТ ВІЛ-позитивним пацієнтам. Дисертантом здійснено епідеміологічний аналіз даних.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за загальноприйнятими методиками варіаційної та кореляційної статистики. Достовірність відмінностей порівняльних параметрів оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Кореляційний аналіз здійснювали за методом Спірмена. Результати вважали достовірними при $p < 0,05$, що відповідає вимогам, висунутим до медичних досліджень. Статистичну обробку результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері за програмою «Microsoft Office Excel 2010».

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», етичним стандартам 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.).

Результати дослідження та їх обговорення. У розділі 3 надано епідеміологічну характеристику субтиповій структурі популяції ВІЛ в Україні. Дослідження у вказаному напрямку були розпочаті нами в 2001–2003 рр. із генотипування ВІЛ методом гетеродуплексного аналізу у 163 зразках лімфоцитів крові ВІЛ-позитивних пацієнтів, які знаходилися під диспансерним наглядом в Кримському республіканському, Донецькому, Полтавському, Одеському, Миколаївському обласних та Київському міському центрах профілактики та боротьби зі СНІДом. Отримані результати свідчили, що 65,7% досліджуваних зразків відносились до субтипу А («FSU-A» (від англ. Former Soviet Union) або «IDU-A» (від англ. Injection Drug Users), у сучасній класифікації цей субтип позначається як підсубтип А6 субтипу А ВІЛ-1), 29,7% складав субтип В, 2,8% – субтип С, 0,9% – субтип D, 0,9% – рекомбінантна форма CRF03_AB (0,9%). У більшості регіонів переважав ВІЛ-1 субтипу А, у Миколаївській області – субтипу В. Зразки крові з м. Києва характеризувалися субтиповим різноманіттям.

Наступний етап досліджень (2006–2007 рр.) із генотипування ВІЛ був проведений у 2 регіонах: Одеська область та м. Київ. Аналіз результатів секвенування геному ВІЛ у 64 зразках крові показав, що частка ВІЛ-1 субтипу А у цих регіонах склала 80%, субтипу В – 16,7%, рекомбінантної форми CRF03_AB – 3,3%. У м. Києві субтипова структура ВІЛ була більш

гетерогенною, що можна пояснити впливом підвищеної міграції населення, що є притаманною для столиці країни.

Дослідження субтипової структури ВІЛ у 2009–2011 рр. були розширені до 4 регіонів, у них брали участь пацієнти Донецького, Херсонського обласних, Одеського і Київського міських центрів СНІДу. Аналіз результатів секвенування геному ВІЛ показав, що в більшості зразків крові пацієнтів вірус відносився до ВІЛ-1 субтипу А (89,2%), в 10,2% випадків – до субтипу В.

Проведено філогеографічний аналіз послідовностей гену *pol* ВІЛ-1 субтипу А, отриманих при обстеженні 427 ВІЛ-позитивних пацієнтів з вірусологічно неефективністю АРТ, які знаходилися на АРТ у регіональних центрах профілактики і боротьби зі СНІД. Набір даних нуклеотидних послідовностей 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. Встановлено, що 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. 1).

Показано, що відбувається перерозподіл стійких форм вірусу з зони військового конфлікту до решти території. Найбільш інтенсивний рух спостерігався від східного регіону (Донецької та Луганської областей) до центрального і південного, у напрямку місць із значною часткою ЛВІН, зокрема, до міст Одеса та Київ. В Криму та на заході України активізації поширення стійких до АРВП варіантів ВІЛ не зафіксовано.

Частка ВІЛ-1 субтипу В є істотно меншою в 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 ВІЛ-1 субтипу В, що циркулюють у країнах Західної Європи. Перший варіант ВІЛ-1 субтипу В, що виявляється в Миколаєві, згодом отримав назву «FSU-B» (або «IDU-B»).

Для вивчення особливостей даної популяції нами було проведено філогенетичний аналіз сіквенсів ВІЛ-1 субтипу В.

Загалом українські послідовності нуклеотидів геному ВІЛ-1 субтипу В (n=120) були отримані від пацієнтів, які належали до 4 груп: ЛВІН; чоловіки, які мали секс із чоловіками; заражені гетеросексуальним шляхом (які не належали до групи ЛВІН) та інфіковані перинатальним шляхом від матері до дитини. Більшість (75%) українських нуклеотидних послідовностей геному ВІЛ були отримані зі зразків крові пацієнтів чоловічої статі. 61% послідовностей нуклеотидів геному ВІЛ-1 субтипу В отримано з Києва, 24% – з Миколаєва, решта регіонів були представлені обмеженою кількістю зразків (<5 кожний). Географічний розподіл набору даних послідовностей нуклеотидів геному ВІЛ-1 субтипу В, що використовувався нами, був більш репрезентативним, ніж українські послідовності нуклеотидів геному ВІЛ-1 субтипу В, що є доступними

з бази даних у Лос-Аламосі, але менш кількісним, ніж домінуючий варіант ВІЛ-1 субтипу А.

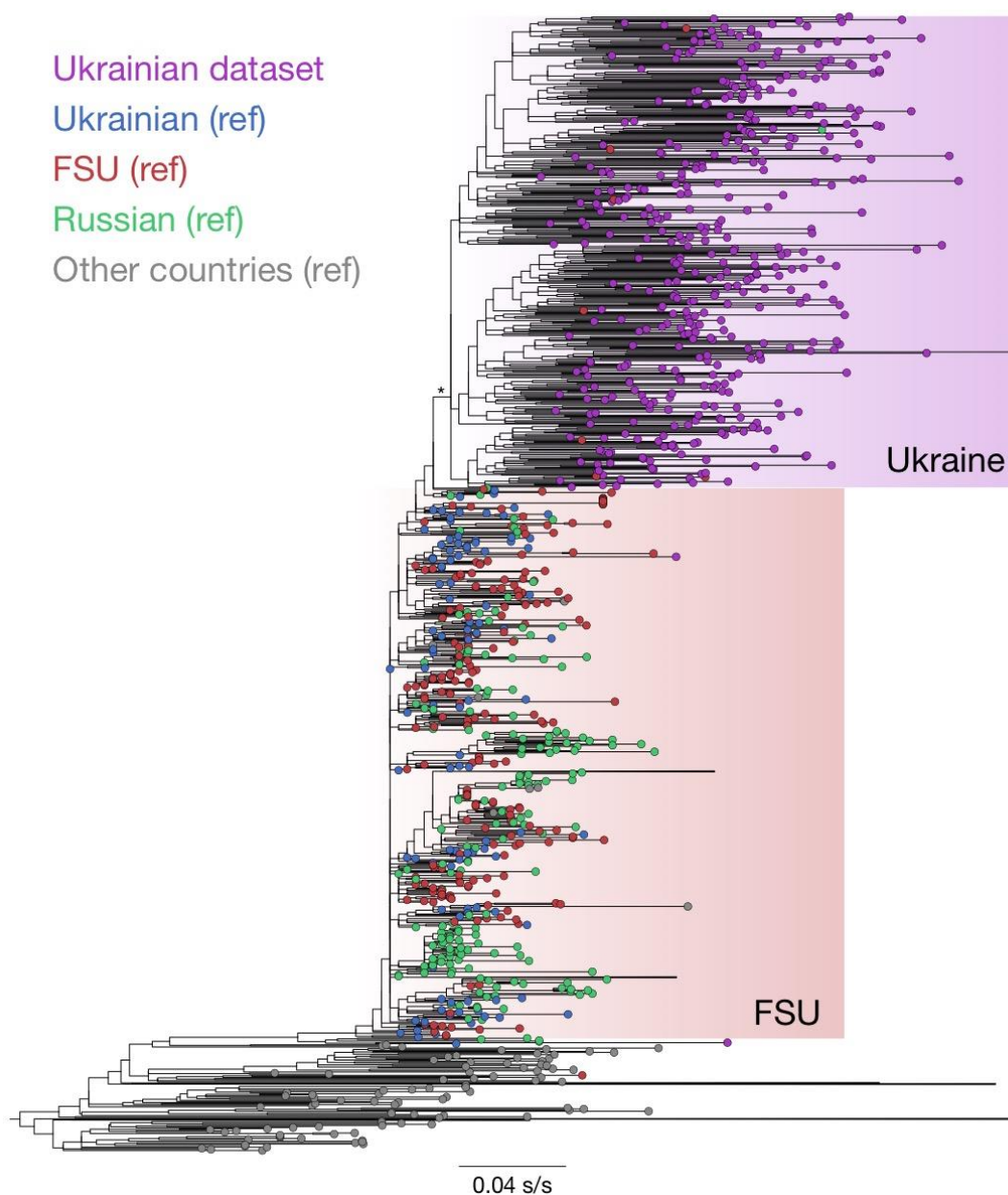


Рис. 1 Філогенетична реконструкція глобального субтипу ВІЛ-1 генетичного різноманіття на основі генетичних послідовностей ($n=2,626$) з українського набору даних ($n=427$) і загальнодоступної бази даних ($n=2,199$; еталонний набір).

Примітки: смуга являє собою генетичну відстань; зірочка відзначає український набір даних, який далі використовується для філогеографічного аналізу; деякі клади об'єднуються, щоб поліпшити графічне зображення рисунку

Встановлено, що епідеміологічні характеристики ВІЛ-1 субтипу В в Україні змінилися. Зокрема, субтип В не обмежується популяцією ЛВІН і поширюється серед загального населення. Наші дані також свідчать, що він не

зосереджений у популяції чоловіків, які мають секс із чоловіками, на відміну від Західної Європи, що вказує на еволюційні зміни в епідемічному процесі.

Загалом можна відзначити, що переважання в Україні ВІЛ-1 субтипу А має деякі позитивні наслідки: за літературними даними у пацієнтів із 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 ВІЛ-1 субтипу А (IDU-A) (5%) майже в 2 рази нижче, ніж у пацієнтів з ВІЛ-1 субтипу В (9,4%). Саме завдяки переважанню субтипу А (менш агресивного у порівнянні із субтипом 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 поширення первинної резистентності ВІЛ спостерігається зазвичай у тих країнах, де переважає ВІЛ-1 субтипу В (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.

У розділі 4 представлено результати досліджень щодо частоти поширення первинної резистентності ВІЛ в Україні.

Первинна резистентність ВІЛ створює вагомі обмеження для лікування: ризик не отримати адекватної клінічної та вірусологічної відповіді, сприяє розвитку небажаних побічних ефектів та прогресуванню ВІЛ-інфекції.

Зазвичай для виявлення первинної резистентності ВІЛ формується цільова група, до складу якої входять нещодавно інфіковані особи. Процес встановлення давності інфікування, як правило, викликає певні труднощі, оскільки така ідентифікація потребує застосування спеціальних діагностичних тестів. До 2018 року доступу до таких тестів в Україні не було. Тому досить часто в минулі роки головним критерієм залучення до досліджень з первинної резистентності ВІЛ було відсутність терапії в анамнезі пацієнта.

В Україні дослідження з первинної резистентності ВІЛ проводилися двічі, в окремих регіонах країни.

У 2007 р. нами були проведені перші такі дослідження: відібрано 2 регіони – Одеська область та м. Київ, де терапія одним або двома АРВ-препаратами застосовувалася з середини 1990-х років.

При тестуванні генетичного матеріалу вірусів із 64 зразків було виявлено один зразок крові (1,6%) з мутацією резистентності ВІЛ V75M (первинна або основна мутація до класу препаратів НІЗТ). Мутація резистентності V75M означає, що в позиції 75 ферменту зворотної транскриптази ВІЛ відбулася заміна амінокислоти валін (V) на метіонін (M), внаслідок чого вірус сформував стійкість до АРВ-препаратів Ставудин (d4T) та Диданозин (ddI).

Отримані нами дані дозволили зробити висновок, що в регіонах відбувається поширення резистентних форм ВІЛ, проте рівень первинної резистентності ВІЛ був низьким (<5%).

У 2009–2011 рр. були організовані наступні дослідження з вивчення первинної резистентності ВІЛ у 4 регіонах: в Донецькій та Херсонській областях, а також у містах Одесі і Києві (табл. 2).

Таблиця 2

**Рівень поширення первинної резистентності ВІЛ до АРВП
в регіонах України**

Регіон (кількість надісланих зразків СКК)	МР ВІЛ до ПП	рівень первинної резистентн. ВІЛ	МР ВІЛ до НІЗТ	рівень первинної резистентн. ВІЛ	МР ВІЛ до ННІЗТ	рівень первинної резистентн. ВІЛ
Донецьк n=51)	0	<5%	0	<5%	0	<5%
Херсон (n=52)	0	н/о	0	<5%	1 (K101E)	н/о
Київ (n=47)	1 (I47V)	н/о	1 (D67N), 1 (V75T, Y115F, M184V)	>5%	1 (V106M, Y188C)	н/о
Одеса (n=55)	1 (M46I)	<5%	1 (K219R)	<5%	0	<5%

Протестовано 205 зразків сухої краплини крові (СКК) нещодавно інфікованих пацієнтів. Показано, що в Донецькій області та м. Одесі рівень первинної резистентності ВІЛ до всіх трьох класів препаратів залишався низьким (<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 вже дозволили встановити, що в м. Києві рівень первинної резистентності ВІЛ до НІЗТ та ННІЗТ перевищує 5%.

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 у майбутньому може призвести до зростання частоти первинної резистентності ВІЛ до АРВП та унеможливити лікування ВІЛ-позитивних пацієнтів.

У розділі 5 проведено ряд досліджень із вивчення частоти формування набутої резистентності ВІЛ до АРВП. Резистентність ВІЛ називається набутою, якщо вірус формує стійкість під дією АРВП.

Перші дослідження з вивчення набутої резистентності ВІЛ були проведені в 2009 р. у регіонах України, де реєструвалася значна кількість нових випадків ВІЛ-інфекції і активно впроваджувалася програма розширення доступу до АРТ. До участі у дослідженні були залучені Кримський республіканський, Донецький,

Дніпропетровський, Миколаївський, Одеський обласні та Київський міський центри профілактики і боротьби зі СНІД. Загалом було проаналізовано 676 історій хвороб.

Рівень ВН ВІЛ – це найперший індикатор успіху або невдачі лікування. Встановлено, що при низькому рівні ВН ВІЛ (менш 40-50 РНК-копій/мл) формування резистентних форм вірусу не відбувається. Ознакою ефективної терапії протягом перших 2 місяців є швидке зниження кількісного вмісту РНК ВІЛ (α -спад) внаслідок дії АРВП на ВІЛ у плазмі крові та на інфіковані СД4-лімфоцити. Надалі відбувається наступне зниження ВН ВІЛ (β -спад) за рахунок противірусної дії АРВП на уражені вірусом макрофаги та інші резервуари ВІЛ, включаючи дендритні клітини лімфатичних фолікулів. Бета-спад є більш тривалим (орієнтовно займає близько 4 місяців) та менш вираженим. Максимальний противірусний ефект терапії очікується через 4-6 місяців (α -спад + β -спад), тому ефективність АРТ повинна оцінюватися через 6 місяців після старту.

Лікування вважається неефективним, якщо через 6 місяців від початку АРТ рівень ВН ВІЛ в плазмі крові перевищує 1000 РНК-копій/мл. Причинами вірусологічної невдачі лікування можуть бути порушення пацієнтами режиму прийому препаратів, недоліки у виборі схеми АРТ, формування МР ВІЛ до АРВП.

У наших дослідженнях відсутність вірусологічної ефективності АРТ було виявлено у 31 (5,75 \pm 1,00)% пацієнта через 6 місяців від початку терапії, 25 (5,18 \pm 1,01)% через 12 місяців АРТ та у 11 випадках (2,22%) через 24 місяців лікування.

Зразки плазми крові пацієнтів із рівнем ВН ВІЛ більше 2000 РНК-копій/мл було досліджено методом секвенування геному ВІЛ.

Загалом МР ВІЛ стали причиною зростання рівня ВН ВІЛ тільки у 16 (31,4%) випадках. У решти пацієнтів рівень ВН ВІЛ зріс внаслідок порушення ними режиму прийому терапії. Невиконання призначень лікаря або порушення режиму прийому АРТ протягом лише кількох тижнів може вже призвести до втрати ефективності терапії, відбору варіантів ВІЛ, стійких не тільки до даної комбінації препаратів, але й до інших АРВП (перехресна резистентність).

Для встановлення впливу на частоту формування МР ВІЛ таких факторів, як рівень генетичного бар'єру АРВП, статева приналежність, вік пацієнта, тривалість терапії, нами було проведено ретроспективний аналіз даних обстеження ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які протягом 2012-2014 років знаходилися під диспансерним наглядом в регіональних центрах СНІДу та клініці ДУ «ІЕІХ ім. Л.В. Громашевського НАМН України», приймали АРТ та не мали вірусологічної ефективності лікування.

Із 801 протестованого зразку крові МР ВІЛ до АРВП виявлено в 480 (59,92%) зразках. Серед 480 пацієнтів 474 осіб (98,75 \pm 0,50)% знаходилися на схемах АРТ, які склалися з: 1) 2 НІЗТ та 1 ННІЗТ або 2) 2 НІЗТ та одного ІІ. Тобто схеми АРТ були схожі за НІЗТ-оснотою, проте відрізнялися за так званими «ключовими компонентами» (ННІЗТ або ІІ). Із ННІЗТ застосовувалися

EFV або NVP – препарати першого покоління, що характеризуються низьким генетичним бар'єром (розвиток стійкості ВІЛ може відбутися на тлі формування лише однієї МР ВІЛ); ІІ було представлено препаратом Lpv/rtv – з високим генетичним бар'єром (для формування стійкості вірусу необхідно наявність мінімум 3 основних МР ВІЛ).

Аналіз історій хвороб пацієнтів із МР ВІЛ показав, що більшість (437 осіб (92,19±1,23)%) склали пацієнти віком 25-49 років. Привернув увагу той факт, що достовірно більше ($p \leq 0,05$) було чоловіків з МР ВІЛ – 265 (60,64±2,33)%, ніж жінок – 172 (39,35±2,33)%. Соціологічні дослідження, які протягом тривалого періоду проводяться різними дослідницькими командами в Україні, показали, що чоловіки мають деякі біоповедінкові гендерні особливості, завдяки чому частіше порушують режим прийому АРВП, що призводить до формування МР ВІЛ.

За тривалістю прийому АРТ всі пацієнти були поділені на 4 групи: до 1 року прийому АРВП, від 1 до 2 років; від 2 до 3 та більше 3 років.

МР ВІЛ до ННІЗТ виявлено майже в усіх зразках навіть при нетривалому лікуванні (до 1 року); при тривалості АРТ до 2 років – в 98,7% зразків (149 із 151); до 3 років – в 96,3% (в 52 із 54); більше 3 років – в 94,6% (у 88 із 93).

Загалом із 460 випадків вірусологічної неефективності АРТ на тлі прийому АРВП класу ННІЗТ тільки в 9 (1,96%) не знайдено МР ВІЛ. Більш детальний аналіз цих 9 випадків показав, що майже всі пацієнти (8 із 9) 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.

Що стосується ІІ, то на тлі нетривалого прийому цього класу препаратів формування МР ВІЛ зареєстровано в поодиноких випадках (від 1 до 4). Зі збільшенням тривалості терапії понад 3 років кількість МР ВІЛ до ІІ зросла до 9 випадків (23,68±6,89)% із 38.

Таким чином встановлено, що у ВІЛ-позитивних пацієнтів з вірусологічною неефективністю терапії, частота формування МР ВІЛ-1 не залежить від тривалості АРТ, кількості та частоти замін схем лікування. Вагомим фактором є генетичний бар'єр АРВП: чим вище генетичний бар'єр до резистентності ВІЛ, тим нижче ризик формування МР ВІЛ до АРВП.

Для екстраполяції отриманих даних на популяцію ВІЛ-позитивних пацієнтів, які знаходяться на 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 МР ВІЛ хоча б до одного з АРВП, тобто орієнтовний показник поширеності набутої резистентності ВІЛ до АРВП на сьогоднішній день складає близько 6,0% ($10\% \times 0,6 = 6,0\%$). При цьому МР ВІЛ до препаратів із низьким генетичним бар'єром (таких як ННІЗТ) стають причиною вірусологічної неефективності лікування в 5,3% випадків; МР ВІЛ до ІІ (препаратів з високим генетичним бар'єром) – в 1,1% випадків (тобто в 5 разів рідше).

Серед МР ВІЛ до ННІЗТ 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 розповсюджені МР ВІЛ до Ефавірензу і Невірапіну (62,1%), а також до Ламівудину і Емтрицитабіну (53,8%).

У наступних дослідженнях ми вивчали, чи вплинуло розширення масштабів АРТ та збільшення спектру класів АРВП на частоту набутої резистентності ВІЛ до препаратів класу НІЗТ, що складають основу схем лікування. Проаналізовано ще 505 сіквенсів, отриманих нами впродовж 2016–2017 рр. при тестуванні зразків крові ВІЛ-позитивних пацієнтів, які знаходилися на АРТ в 24 регіонах України та не мали вірусологічної ефективності лікування. Групу дослідження склали 287 чоловіків (56,8%) та 218 жінок (43,2%) у віці від 24 до 39 років.

Більшість (56,2%) пацієнтів знаходилися на одній схемі АРТ, проте були й пацієнти, яким 6 або 7 разів з різних причин замінювали режими лікування. Найчастіше причинами заміни АРВП були: відсутність вірусологічної / імунологічної / клінічної ефективності, дефіцит АРВП.

Пацієнти розпочинали прийом АРТ із 22 різних за складом схем лікування. Найчастіше призначалися TDF/FTC/EFV (26,9%), AZT/3TC/EFV (18,0%), TDF/3TC/EFV (11,1%), AZT/3TC/Lpv/rtv (9,7%).

Ключовими компонентами більшості (76,4%) схем були АРВП класу ННІЗТ (EFV або NVP) із низьким генетичним бар'єром.

Для мінімізації сумісного впливу кількох режимів АРТ на ризик формування МР ВІЛ до НІЗТ, нами відібрано нуклеотидні послідовності геному ВІЛ, отримані з 281 зразку плазми крові пацієнтів, які мали в анамнезі тільки одну схему лікування.

Частина пацієнтів (n=231; 82,2%) знаходилася на схемах терапії, ключовим компонентом яких був клас АРВП з низьким генетичним бар'єром – ННІЗТ, решта (n=50; 17,8%) отримували ІІ (з високим генетичним бар'єром).

Наші дані переконливо довели, що генетичний бар'єр ключового компоненту схеми лікування впливає також і на частоту формування МР ВІЛ до АРВП класу НІЗТ.

Застування препаратів із низьким генетичним бар'єром, як ключового компоненту схеми лікування, призвело до накопичення цілого спектру МР ВІЛ як до свого класу препаратів, так і до АРВП класу НІЗТ, що складають основу схем лікування.

На тлі ж прийому ІІ формування МР ВІЛ до НІЗТ відбувається нечасто і якщо все ж таки відбувається, то достовірно рідше ($p < 0,05$), ніж на тлі прийому ННІЗТ (рис. 2).

«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.

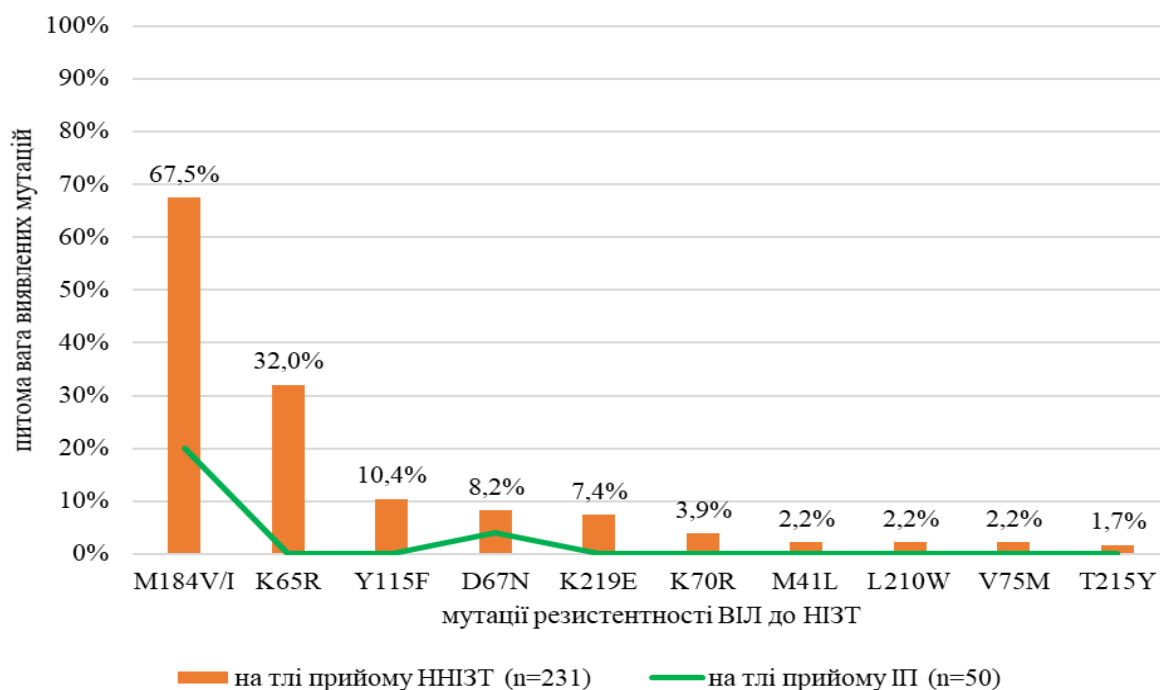


Рис. 2 Частота формування МР ВІЛ до НІЗТ у ВІЛ-позитивних дорослих пацієнтів

У розділі 6 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 ВІЛ-1 гену *pol*. Діти були у віці від 1 до 17 років. Більшість склали 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 було виявлено М184V (55,6%), до ННІЗТ – G190S (16,7%), Y181C (12,5%), K103N (11,1%), до ІІ – у поодиноких випадках: M46I (4,2%), I54V (2,8%), V82A (2,8%).

Для мінімізації впливу різних режимів АРТ на ризик формування МР ВІЛ нами було відібрано для аналізу нуклеотидні послідовності геному ВІЛ-1, отримані при тестуванні зразків крові 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) (рис. 3).

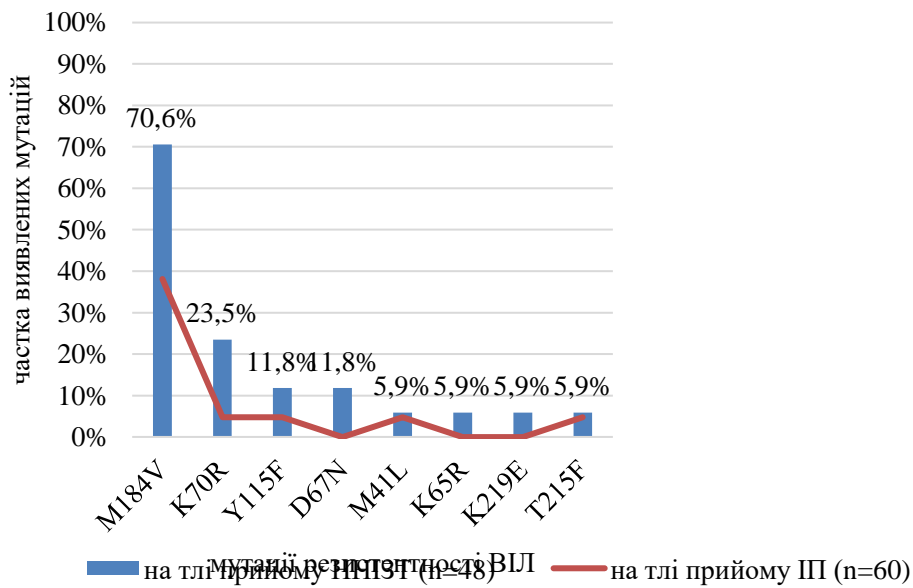


Рис. 3 Частота формування МР ВІЛ до НІЗТ у дітей на тлі прийому препаратів з різними рівнями генетичного бар'єру, з однією схемою терапії в анамнезі

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 ІІ з високим генетичним бар'єром. Так, у дітей частота виявлення МР М184V 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 К70R та Y115F.

У цілому у дітей МР ВІЛ до ННІЗТ стали причиною вірусологічної неефективності лікування в 1,5% випадків; до ІІ – 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 ІІ із високим генетичним бар'єром).

У субтиповій структурі популяції ВІЛ у дітей, як і в дорослих, переважав ВІЛ-1 субтипу А (91,3%), ВІЛ-1 субтипу 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.

У розділі 7 проаналізовано фактори, що 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.

Перші отримані нами в 2010 р. результати показали, що вже тоді система надання медичної допомоги ВІЛ-позитивним пацієнтам потребувала удосконалення, оскільки тільки в двох (33,3%) із 6 закладів, в яких збиралися РПІ, було досягнуто рекомендованих цільових показників.

Нами було впроваджено збір РПІ на щорічній основі в усіх ЗОЗ, що надають медичну допомогу ВІЛ-позитивним пацієнтам. Останній збір даних відбувся у 2019 р. із 25 центрів профілактики і боротьби зі СНІДом. Цільовою групою стали дорослі ВІЛ-позитивні пацієнти, які з 01 січня 2017 р. розпочали АРТ (когорта 2017 р.) та не менше 15 місяців знаходилися на лікуванні.

Встановлено, що 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.

Отримані дані дозволили зробити висновки, що 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 АРВП 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.

У **розділі 8** за результатами проведеної роботи запропоновано науково обґрунтовані заходи з удосконалення системи ЕН за ВІЛ-інфекцією. Система ЕН за ВІЛ-інфекцією в Україні пройшла еволюційний розвиток: якщо перша генерація враховувала в основному тільки біомедичні показники та була спрямована на вивчення поширеності ВІЛ серед населення в цілому, то сучасна, третя генерація передбачає подальше проведення рутинного та дозорного ЕН за ВІЛ-інфекцією, вивчення тенденцій поширення ВІЛ/СНІДу в часі з додатковим аналізом соціально-демографічних, епідеміологічних, поведінкових даних. ЕН третьої генерації покращує контроль за проявами епідемічного процесу, проте поки що не враховує тенденції, пов'язані з ризиком формування резистентності ВІЛ до АРВП.

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 монотерапія), 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 закуповуються, дозволяють визначити резистентність ВІЛ не до всіх класів АРВП. 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,

zareєстровані в Україні, дозволяють протестувати зразки плазми крові на наявність МР ВІЛ тільки до класів препаратів НІЗТ, ННІЗТ, ІІ. Для виявлення МР ВІЛ до ІІІ 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 зустрічаємо 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-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 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». Трактуючи 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 новий 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 – науково обґрунтовану модель організації та здійснення ЕН за резистентністю ВІЛ до АРВ-препаратів, яка повинна бути складовою частиною ЕН за ВІЛ-інфекцією в Україні (рис. 4).

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.

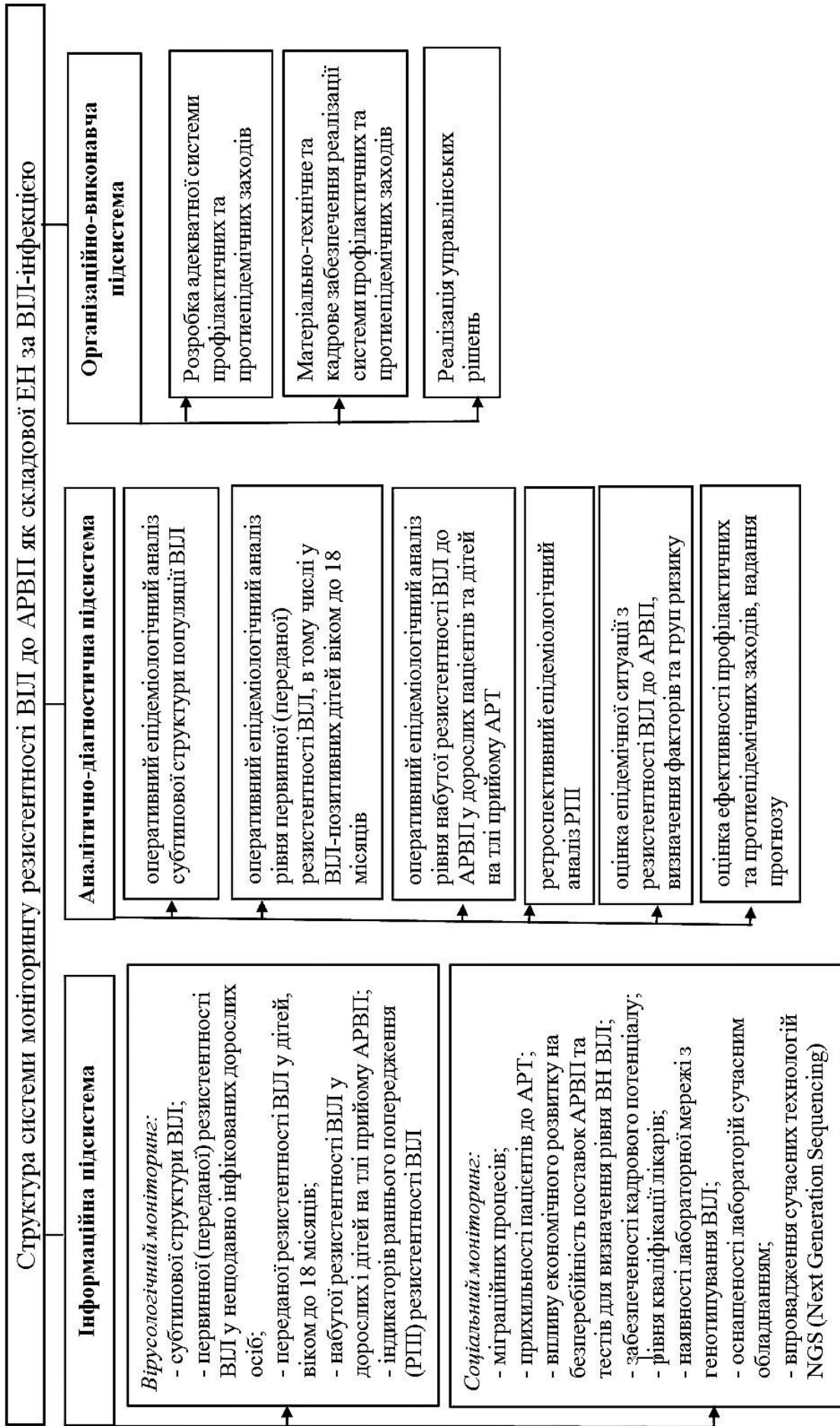


Рис. 4 Структура системи моніторингу резистентності ВІЛ до АРВП як складової ЕН за ВІЛ-інфекцією

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, викликаної 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 ($25,96 \pm 2,52$)% і південного ($23,81 \pm 2,45$)%, а також до м. Києва ($22,31 \pm 2,39$)% та Одеси ($16,77 \pm 2,15$)%. 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. Виявлено, що 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 ($59,70 \pm 2,25$)%, ніж у жінок ($40,3 \pm 2,25$)%, що пов'язано з біоповедінковими гендерними особливостями. Групою ризику щодо формування резистентності ВІЛ є чоловіки у віці $35,8 \pm 4,1$ років, які знаходяться на схемах лікування з 2 НІЗТ та 1 ННІЗТ.

5. Доведено, що тривалість АРТ та кількість замін 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 ІІІ (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 ІІІ у дітей відбувається достовірно ($p < 0,05$) рідше в порівнянні з дорослими пацієнтами завдяки тому, що більшість дітей розпочинають терапію з препаратів класу ІІІ із високим генетичним бар'єром. Виявлено, що суттєвою проблемою лікування ВІЛ-позитивних дітей в Україні є недостатня прихильність їх батьків до АРТ.

6. Визначено, що 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 в Кабінет Міністрів України.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ 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, аналіз отриманих результатів, взято участь у підготовці статті до друку).

2. 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: МПК 7 С12Q1/04 / № 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).

3. 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).

4. 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 дослідження методом ПЛР, проаналізовано отриманий матеріал, взято участь у підготовці висновків).

5. 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).

6. Фролов А.Ф., Антоненко С.В., Люльчук М.Г., Бабій Н.О., Галагуза Ю.П. Спосіб визначення персистуючого вірусу грипу у ВІЛ-інфікованих осіб в міжепідемічний по грипу період: пат. 43503 Україна: МПК (2009), А61К 39/00, А61К 35/76 (2009.01), А61К 39/145, G01N 33/577, C12Q 1/00, C12N 1/00 / № u200900614; заявл. 28.01.2009; опубл. 25.08.2009, Бюл. № 16, 2009 р. (Дисертантом проведено патентний пошук, узгоджено ідею розробки способу, взято участь в оформленні патенту).

7. Характеристика первичної 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).

8. 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).

9. 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).

10. 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).*

11. 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).*

12. Марієвський В.Ф., Доан С.І., Люльчук М.Г., Бабій Н.О., Щербінська А.М. Спосіб приготування зразків сухих крапель крові для проведення молекулярно-генетичних досліджень: пат. 66454 Україна: МПК G01N 33/50 (2006.01) / № u201105359; заявл. 27.04.2011; опубл. 10.01.2012, Бюл. № 1, 2012 р. *(Дисертантом проведено патентний пошук, узгоджено ідею розробки способу, оформлено патент).*

13. 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).*

14. 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.

15. 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).*

16. 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.

17. 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).

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. Частота вірусологічної неефективності терапії у ВИЧ-інфіцированих пацієнтів з різною тривалістю приєму 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).

22. 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).

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

24. 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. N.12. P. 3853–3858. (Дисертантом проведено аналіз даних, взято участь в узагальненні даних та формулюванні висновків).

25. 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).*

26. 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).*

27. 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).*

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

29. 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).*

30. In vitro study of anti-HIV activity of Proteflazid herbal composition / Т. Trokhymchuk, М. Zavelevich, М. 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).*

31. 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).*

32. 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. N. 3. P. 1051–1056. (Дисертантом проведено секвенування геному ВІЛ, проаналізовано отримані результати, взято участь у підготовці статті до друку).

33. Люльчук М.Г., Задорожная В.И., Щербинская А.М. Проблема резистентності ВІЧ в Україні. *Молекулярная диагностика – 2018*: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції (г. Минск, 27–28 вересня 2018 г.). Минск, 2018. С. 400. (Дисертантом сформульовано ідею, проведено секвенування геному ВІЛ, проаналізовано дані, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).

34. 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).

35. 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. Кирпичова, 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).

36. 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).

37. 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. № 35 (2). P. 155–163. (Дисертантом проведено секвенування геному ВІЛ, проаналізовано отримані результати, взято участь у підготовці статті до друку).

38. 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. (Дисертантом проведено збір зразків крові, аналіз отриманих результатів, взято участь у підготовці статті до друку).

39. 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).

40. 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. № 12. P. 469–484. (Дисертантом проведено секвенування геному ВІЛ, аналіз отриманих результатів, взято участь у підготовці статті до друку).

АНОТАЦІЯ

Люльчук М.Г. Моніторинг резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів в системі епідагляду за ВІЛ-інфекцією в Україні. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.02.02 – епідеміологія. – Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена важливому науково-практичному завданню охорони здоров'я – удосконаленню системи епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією.

Вперше в Україні здійснено комплексний молекулярно-генетичний аналіз популяції ВІЛ, що циркулює на сучасному етапі епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу.

Встановлено, що рівень поширення первинної резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів (АРВП) в регіонах України залишається низьким.

Визначено, що частота набутої резистентності ВІЛ до АРВП у дорослих ВІЛ-позитивних пацієнтів складає 6,0%. Виявлено, що достовірно частіше мутації резистентності ВІЛ до АРВП виявляються у ВІЛ-позитивних чоловіків, ніж у жінок, що пов'язано з біоповедінковими гендерними особливостями.

Встановлено, що вагомим фактором є генетичний бар'єр АРВП: чим вище генетичний бар'єр до резистентності ВІЛ, тим нижче ризик формування МР ВІЛ до АРВП. Визначено, що у дітей формування МР ВІЛ до АРВП класів нунуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ) та інгібіторів протеази (ІІ) відбувається достовірно ($p < 0,05$) рідше у порівнянні з дорослими пацієнтами, що можна пояснити тим, що більшість дітей розпочинають АРТ з АРВП класу ІІ з високим генетичним бар'єром.

Визначено, що щорічний моніторинг індикаторів раннього попередження (РПП) резистентності ВІЛ є важливим елементом епідагляду за ВІЛ-інфекцією, оскільки дозволяє визначити вплив різних факторів на ризик формування резистентності ВІЛ до АРВП.

Розроблено Національну стратегію моніторингу резистентності ВІЛ в Україні на підставі вивчення поширеності первинної та набутої резистентності ВІЛ та факторів, що на неї впливають.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, епідеміологічний нагляд, мутації резистентності (МР) ВІЛ до антиретровірусних препаратів (АРВП), первинна резистентність ВІЛ, набута резистентність ВІЛ, генетичний бар'єр АРВП, індикатори раннього попередження (РП) резистентності ВІЛ.

ANNOTATION

Liulchuk M.G. HIV Drug Resistance monitoring in the HIV surveillance system in Ukraine. – Manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.02.02 – Epidemiology. – State Institution "L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2021.

This thesis is dedicated to aid an important scientific and research purpose of public health in Ukraine – to improve HIV surveillance system.

For the first time a comprehensive molecular genetics analysis of the HIV population circulating at the current stage of the HIV/AIDS epidemic in Ukraine was conducted.

It was determined that the level of transmitted drug resistance (TDR) to antiretroviral therapy (ART) remains low across regions of Ukraine.

The frequency of acquired drug resistance (ADR) to ART in adult HIV-infected patients was estimated at 6.0%. HIV drug resistance mutations occur statistically significantly more frequently in male patients, compared to female, which is attributed to bio-behavioral gender differences.

ART genetic barrier was recognized to be an important factor: the higher the genetic barrier is, the lower the risk of HIV resistance-associated mutations (RAMs) arising.

Emergence of RAMs to ART drugs that act as Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) and Protease Inhibitors (PI) occurs significantly less often in children compared to adults ($p < 0.05$). This can be attributed to the fact that most children start ART with a regimen that includes PI drugs with high genetic barrier.

Annual monitoring of Early Warning Indicators (EWI) is a crucial element of HIV Drug resistance surveillance as it allows to determine the effect of various factors on the risk of drugs resistance arisal.

National strategy for HIV-drug resistance monitoring in Ukraine was developed based on the research of the TDR and ADR spread and factors that affect it.

Key words: HIV-infection, epidemiological surveillance, HIV drug resistance mutations, transmitted drug resistance, acquired drug resistance, ART genetic barrier, HIV drug resistance early warning indicators

АННОТАЦИЯ

Люльчук М. Мониторинг резистентности ВИЧ к АРВ-препаратов в системе эпиднадзора за ВИЧ-инфекцией в Украине. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.02.02 – эпидемиология. – Государственное учреждение «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины», Киев, 2021.

Диссертация посвящена важной научно-практической задаче здравоохранения – усовершенствованию системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией.

Впервые осуществлен комплексный молекулярно-генетический анализ популяции ВИЧ, циркулирующей на современном этапе эпидемии ВИЧ-инфекции/СПИДа в Украине. Установлено, что уровень распространения первичной резистентности ВИЧ к АРВП в регионах Украины остается низким и не превышает 5%, что связано с доминированием в Украине субтипа А ВИЧ-1 (89,2%), менее активным по сравнению с субтипом В ВИЧ-1 с точки зрения формирования мутаций резистентности ВИЧ. На сегодняшний день субтип В ВИЧ-1 в Украине насчитывает 10,2%, другие субтипы ВИЧ-1 зарегистрированы в единичных случаях (0,6%).

На основе филогеографического анализа 427 нуклеотидных последовательностей гена *pol* ВИЧ-1 субтипа А отслежены перемещения популяции вирусных линий резистентных форм ВИЧ в пределах Украины. Восток (Донецкая и Луганская области) является основным экспортером устойчивых вариантов ВИЧ и в среднем составляет $(92,23 \pm 1,54)$ % миграционных событий в наборе данных. Перемещение популяции ВИЧ чаще всего происходит с восточного региона Украины к центральному $(25,96 \pm 2,52)$ % и южному $(23,81 \pm 2,45)$ %, к Киеву $(22,31 \pm 2,39)$ % и Одессе $(16,77 \pm 2,15)$ %. Выявлено, что наиболее активно распространение ВИЧ происходит в направлении городов со значительной долей людей, употребляющих наркотические вещества инъекционным путем (ЛУНИ) и практикующих рискованное сексуальное поведение. Установлено, что распространение ВИЧ-1 субтипа В в Украине не ограничивается группами риска (средой ЛУНИ или мужчин, имеющих секс с мужчинами). В отличие от Западной Европы, эпидемия ВИЧ-1 субтипа В распространяется в Украине сравнительно медленно, однако увеличение его диапазона среди общего населения подчеркивает необходимость постоянного мониторинга субтиповой структуры популяции ВИЧ.

Показано, что частота приобретенной резистентности ВИЧ к АРВП у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов составляет 6,0%. Выявлено, что достоверно чаще ($p \leq 0,05$) мутации резистентности ВИЧ к АРВП формируются у ВИЧ-инфицированных мужчин $(59,70 \pm 2,25)$ %, чем у женщин $(40,3 \pm 2,25)$ %, что связано с биоповеденческими гендерными особенностями. Возраст большинства пациентов $(92,19 \pm 1,23)$ % с мутациями резистентности ВИЧ колеблется в диапазоне от 25 до 49 лет. Выявлено, что продолжительность АРТ и количество

замен в схемах лечения ВИЧ-инфицированных пациентов существенного влияния на частоту формирования МР ВИЧ не имеют.

Установлено, что весомым фактором в отношении риска формирования МР ВИЧ является генетический барьер АРВП: на фоне приема препаратов класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) (с низким генетическим барьером) частота формирования МР ВИЧ составляет 5,3%. Прием препаратов класса ингибиторов протеазы (ИП), с высоким генетическим барьером, сопровождается формированием МР ВИЧ значительно реже – в 1,1% случаев. Указанное обосновывает целесообразность и необходимость проведения систематического надзора за развитием МР ВИЧ у пациентов, находящихся на АРТ и более тщательного и взвешенного подхода врачей к назначению пациентам схем АРТ на основе АРВП с низким генетическим барьером (EFV или NVP). На сегодняшний день этот класс препаратов из-за своей невысокой стоимости является ключевым компонентом около 60% стартовых схем АРТ в Украине.

Выявлено, что недостаточная приверженность родителей АРТ остается существенной проблемой лечения ВИЧ-инфицированных детей в Украине. Среди МР ВИЧ к ННИОТ у детей наиболее распространенными являются: G190S (16,7%); Y181C (12,5%), K103N (11,1%). МР ВИЧ к ИП у детей встречаются редко M46I (4,2%); V82A (2,8%); I54V (2,8%). Среди МР к НИОТ чаще всего выявляются M184V (55,6%), K65R (6,9%), D67N (6,9%), K70R (6,9%). Установлено, что частота приобретенной резистентности ВИЧ к АРВП у ВИЧ-инфицированных детей составляет 5,0%. МР ВИЧ к ННИОТ становятся причиной вирусологической неэффективности лечения в 1,5% случаях; в ИП – в 0,2% случаев. Определено, что у детей формирование МР ВИЧ к АРВП классов ННИОТ и ИП происходит достоверно ($p < 0,05$) реже в сравнении со взрослыми пациентами, что можно объяснить тем, что большинство детей начинают АРТ с АРВП класса ИП с высоким генетическим барьером.

Показано, что мониторинг индикаторов раннего предупреждения резистентности ВИЧ является важным элементом национального мониторинга резистентности ВИЧ в Украине, поскольку позволяет выявить недостатки существующих программ АРТ как на уровне отдельных учреждений, так и на национальном уровне.

Разработано Национальную стратегию мониторинга резистентности ВИЧ в Украине, которая заключается в научном обосновании мер по минимизации риска возникновения и распространения резистентных штаммов ВИЧ, предупреждения воздействия последствий такого распространения на здоровье населения Украины, обеспечения людей, живущих с ВИЧ эффективной антиретровирусной терапией, снижение смертности, связанной с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, эпидемиологический надзор, мутации резистентности (МР) ВИЧ к антиретровирусным препаратам (АРВП), первичная резистентность ВИЧ, приобретенная резистентность ВИЧ, генетический барьер АРВП, индикаторы раннего предупреждения (РПИ) резистентности ВИЧ.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АРВП	Антиретровірусні препарати
АРТ	Антиретровірусна терапія
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ВН	Рівень вірусного навантаження ВІЛ-1
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ДНК	Дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕДТА	Етилендіамінтетраоцтова кислота
ЕН	Епідеміологічний нагляд
ЗОЗ	Заклад охорони здоров'я України
ЗТС	Ламівудин
ІНІ	Інгібітори інтегрази
ІП	Інгібітори протеази
ЛЖВ	Люди, які живуть з ВІЛ
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
ОЦПБС	Обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом
ПЛР	Полімеразна ланцюгова реакція
РНК	Рибонуклеїнова кислота
РПІ	Індикатори раннього попередження резистентності ВІЛ
СКК	Суха крапля крові
СНІД	Синдром набутого імунодефіциту
США	Сполучені Штати Америки
AZT	Зидовудин
EFV	Ефавіренз
FSU	Колишній Радянський Союз (Former Soviet Union)
LPV/r	Лопінавір посилений Ритонавіром
ML	Дерево максимальної правдоподібності (maximum-likelihood)
NGS	Технології секвенування ДНК (Next Generation Sequencing)
NVP	Невірапін
RTV	Ритонавір