

Девочка А.

- ВИЧ-инфекция у обоих родителей (отец в прошлом ПИН, инфицирован с 1996 г., мать – половым путем от отца, давность неясна)
- Родилась от 1-й беременности (протекала нормально), доношенной
- Мать (со слов) о своем ВИЧ-статусе не знала
- Профилактики ППМР ВИЧ не проводили
- 5 месяцев: анемия 70 г/л → в РНПЦ ДОГ ВИЧ+
- 1,5 года: на коже лица, туловища, конечностей полиморфная сыпь, от сухих корочек до везикул, увеличены шейные, подчелюстные л/у до 0,7 мм

5 лет [2009 г.]: стадия В3

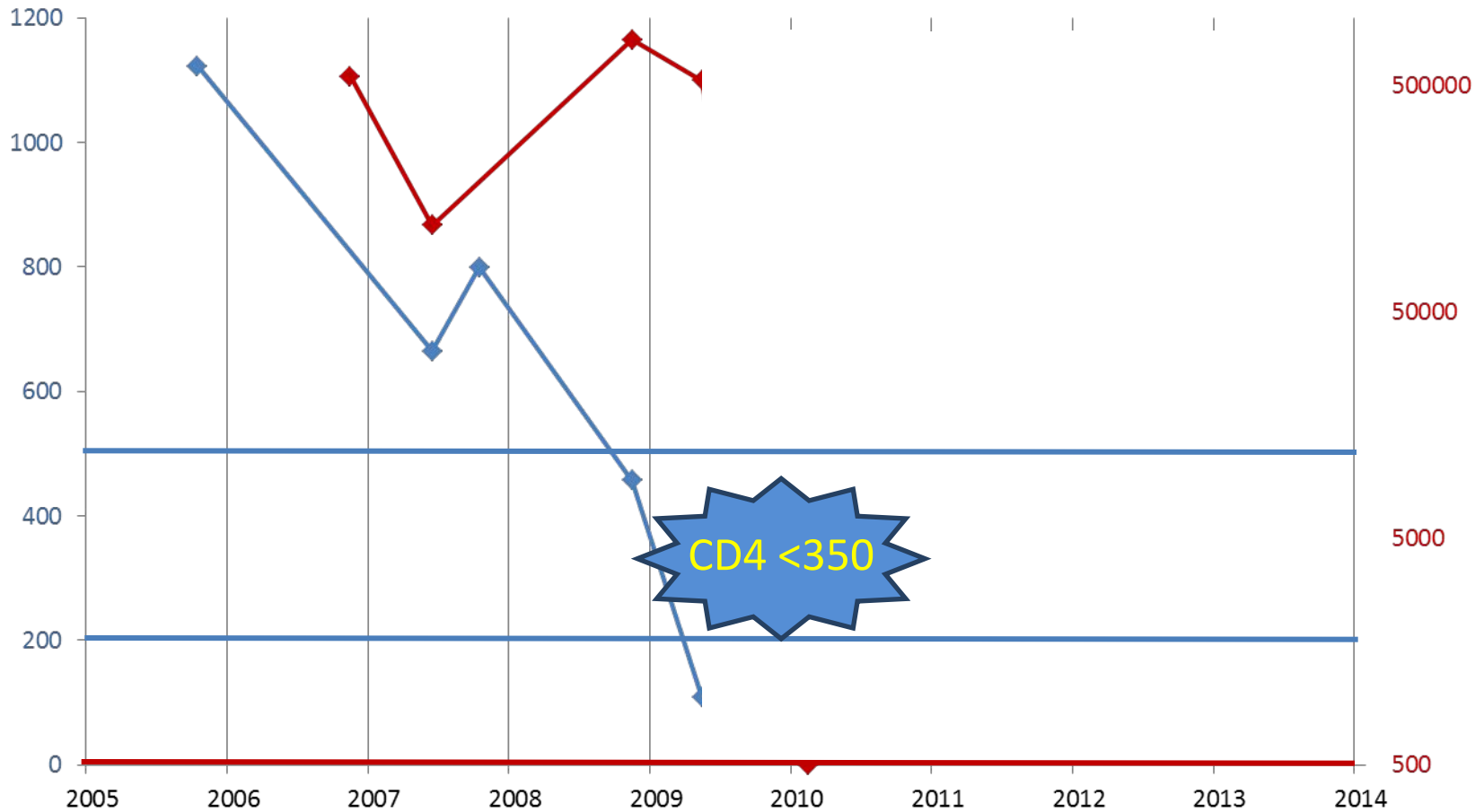
- Признаки хронического орофарингеального кандидоза: атрофические изменения слизистой рта и глотки, белесоватые налеты на небных миндалинах, заеды
- Увеличение околоушных слюнных желез
- Увеличенные до 1,0-1,5 см шейные, подчелюстные, подмышечные, паховые лимфоузлы. Гепатоспленомегалия
- Тяжелый иммунодефицит: CD4 211 клеток/мкл – 9,7%



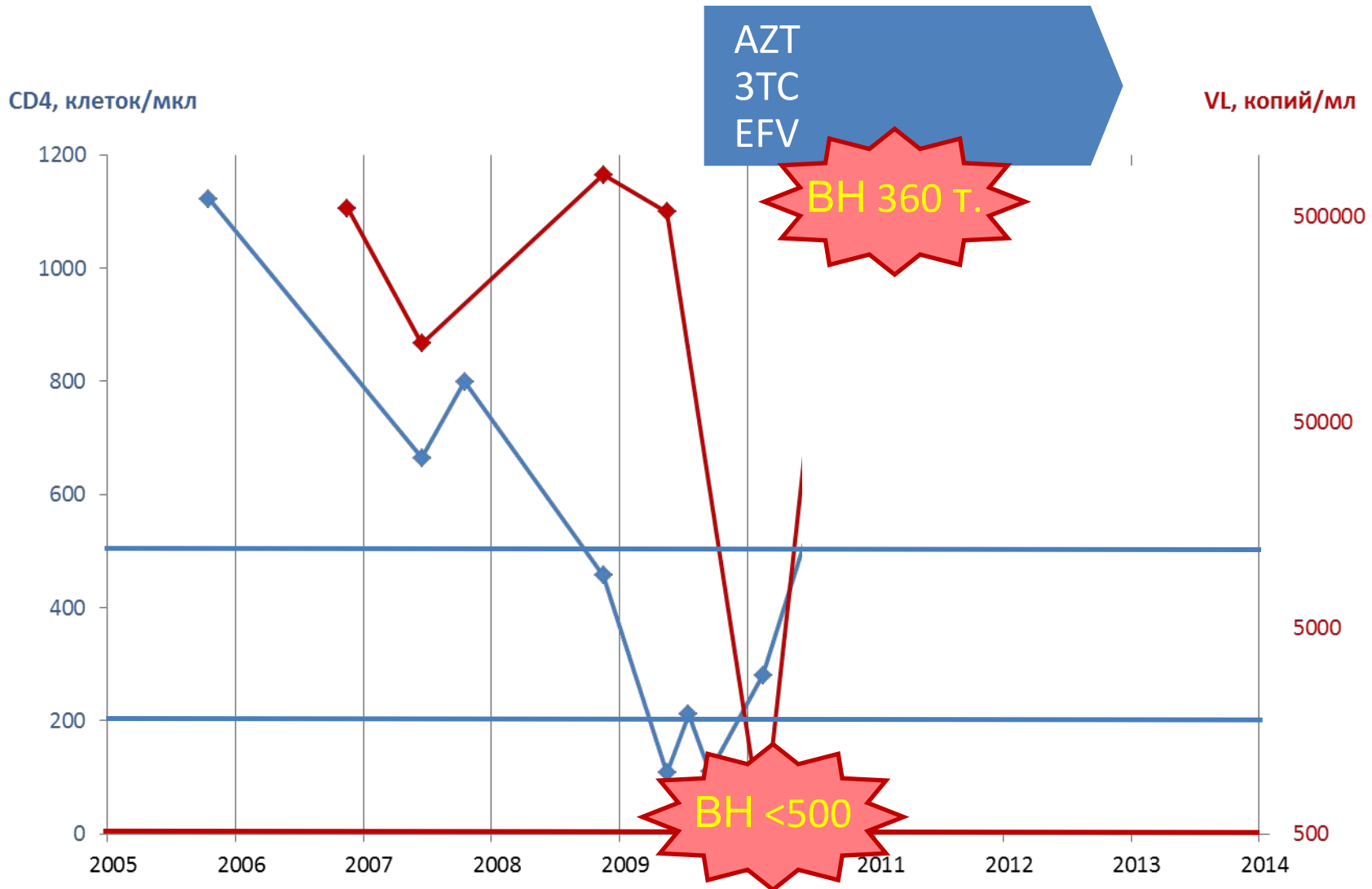
Стадия? Показания к АРТ?

CD4, клеток/мкл

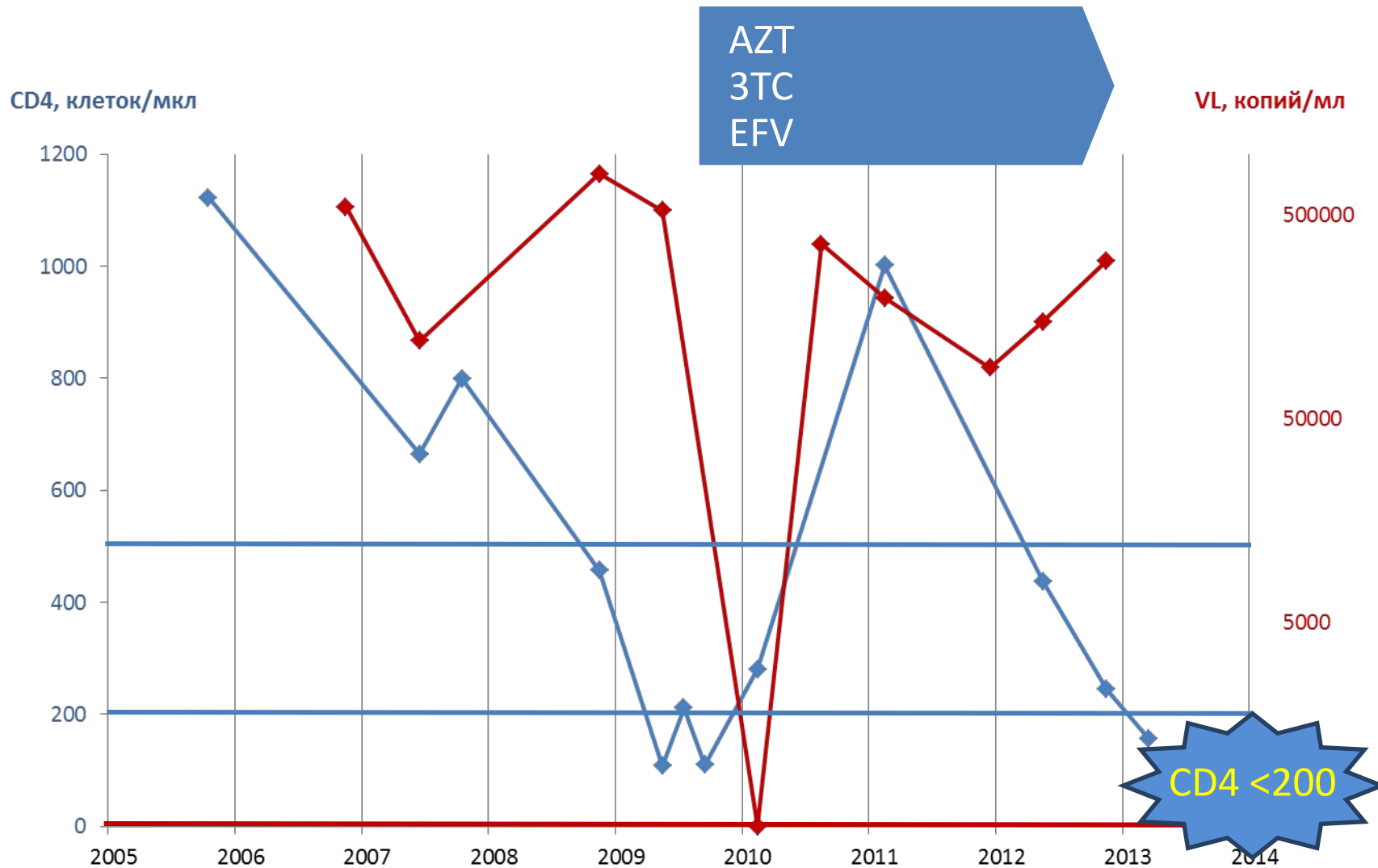
VL, копий/мл



Эффективна ли АРТ?

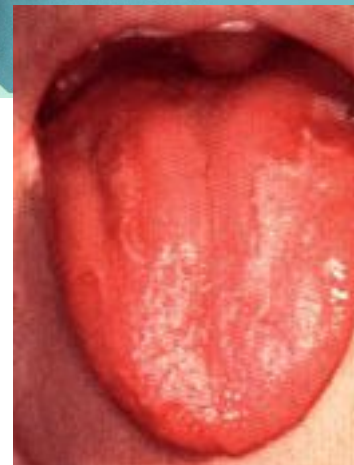
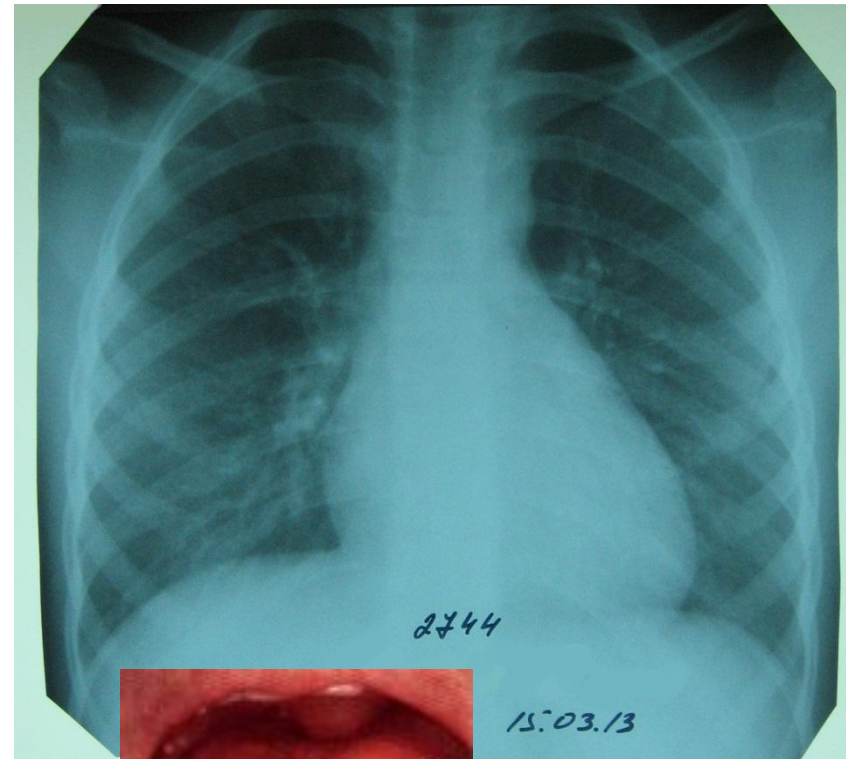
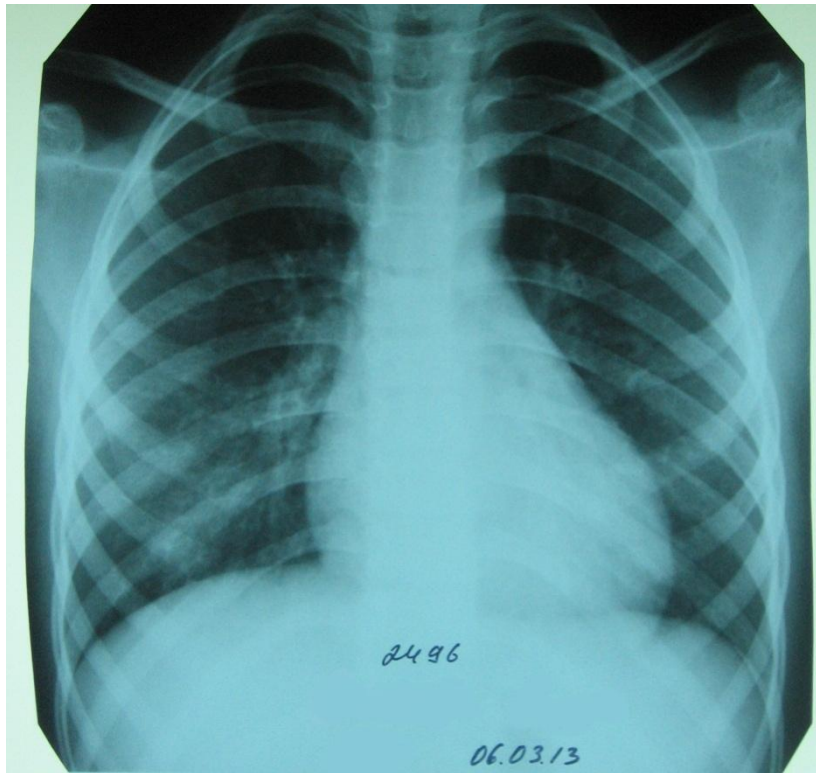


Стадия СПИД



Интерстициальная пневмония Орофарингеальный кандидоз

Девочка А., 9 лет



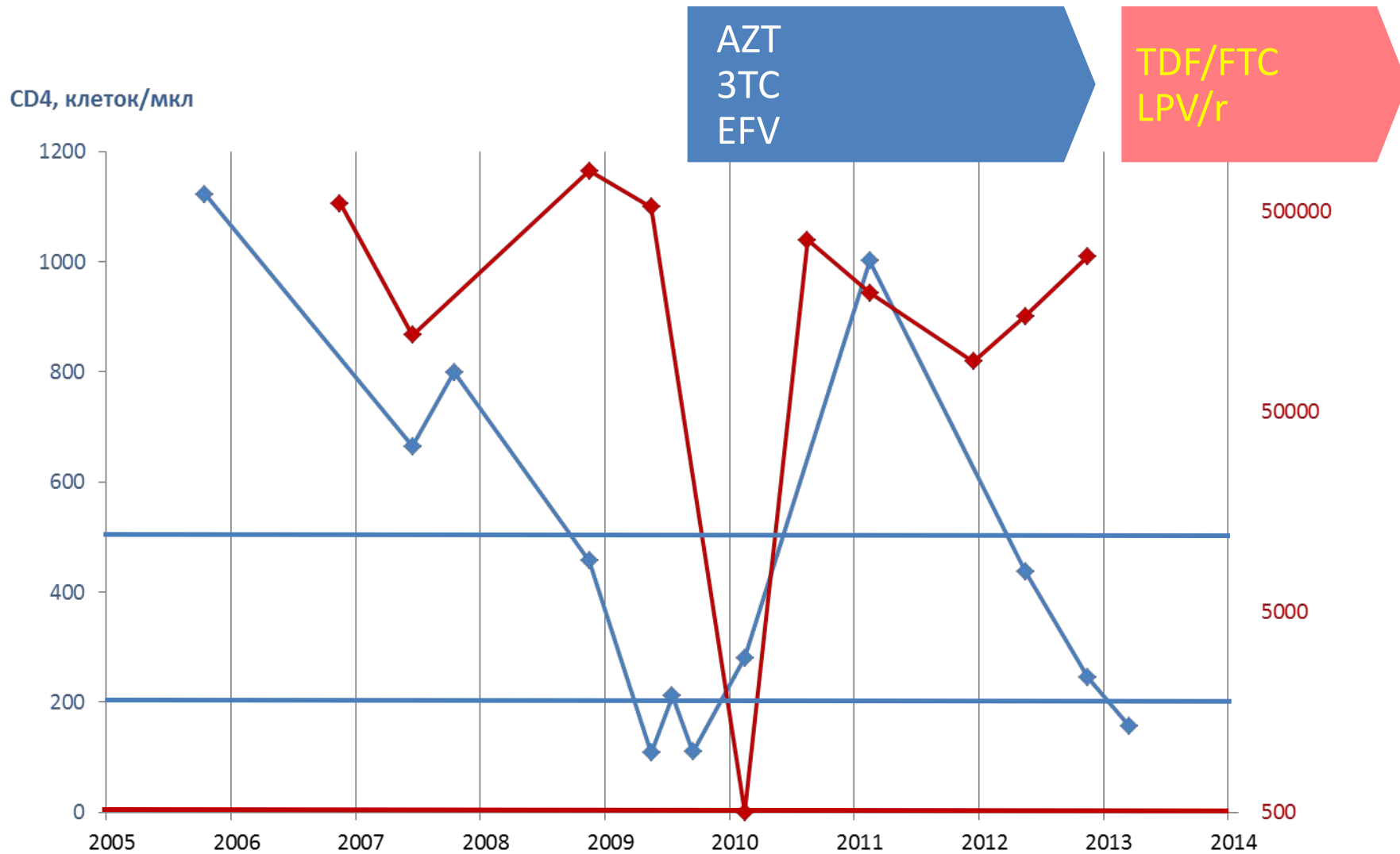
- Большая (+3 см) плотноватая селезенка
- Дефицит внимания, Смешанная дисграфия (нарушение языкового анализа и синтеза, акустическая)

Наталья Коршун, заведующая инфекционным отделением; Николай Голобородько, БелМАПО, m_hol@tut.by

Мутации резистентности

| | | |
|---------|---|---|
| к НИОТ | ▪ M184V | Не работают: 3TC, FTC |
| | ▪ TAMs (M41L, T215F, D67N, K70R, K219E) | Не работают: ZDV, d4T, ABC > ddI, TDF (по ↑ остаточной активности) |
| к ННИОТ | ▪ G190S | Не работают: EFV, NVP |
| к ИП | ▪ Значимых нет | |

Что дальше?



Таблеток в сутки, цена?

AZT + 3TC + EFV



≈30 USD/мес*

TDF/FTC + LPV/r



≈200 USD/мес*

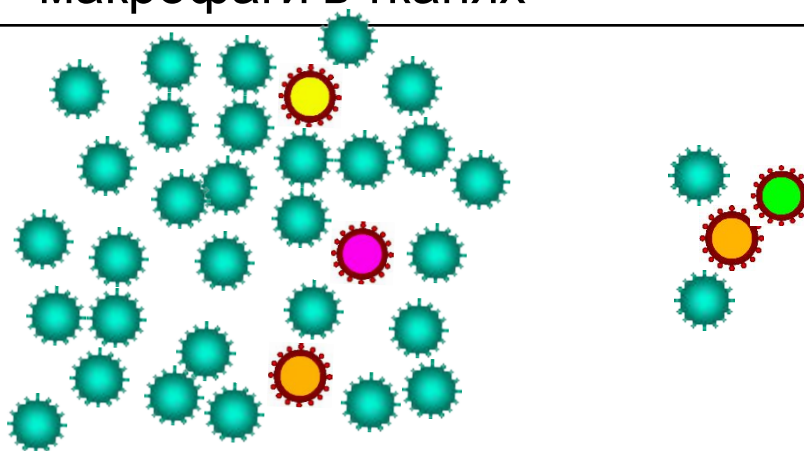
② Резистентность ВИЧ

Николай Голобородько, БелМАПО,
m_hol@tut.by

Случай терапии ВИЧ-инфекции у ребенка

Гетерогенность популяции вируса

| | | |
|--------------------------|---|---|
| эпидемиология | (гено)типы | <ul style="list-style-type: none"> ВИЧ-1 ВИЧ-2 |
| | субтипы ВИЧ-1 | <ul style="list-style-type: none"> группа М (major): 11 субтипов от А до К группа О (outliers) |
| организм М хозяина | варианты [quasispecies] | <ul style="list-style-type: none"> мажорный/ доминирующий [dominant] минорные [minor] |
| | резервуары [reservoirs, archived viruses] | <ul style="list-style-type: none"> сосудистый (CD4 лимфо- и моноциты) внесосудистый, включая naïve CD4 клетки в тимусе и долгоживущие непролиферирующие зрелые макрофаги в тканях |



Динамика популяции вируса [1]

Появление мутаций

- Точечные мутации (быстрая эволюция: частота ~ 1 ошибка в ОТ на 1 вирусный цикл, ежедневно образуются 10^9 - 10^{10} новых копий вируса, т.е. все возможные мутации генерируются ежедневно)
- Рекомбинации (частота 7-30 на вирусный цикл)

Селекция мутаций резистентности

- Лекарственный пресс в условиях неполной супрессии вируса

Эволюция резистентности

- Повышение числа мутаций
- Аккумуляция мутаций в одном и том же вирусном геноме

| | | |
|---|---------------------|---|
| частота носительства мутации >10-20% популяции вируса | клинически значимы | определяются рутинными методами [в клинике] |
| 0,1 – 10-20% [в минорных популяциях] | клинически значимы* | определяются только ультра-чувствительными методами [ultra deep sequence] [наука] |
| $\leq 0,1\%$ | естественный «фон» | не определяют, нет смысла |

Динамика популяции вируса [2]

Последствия мутаций

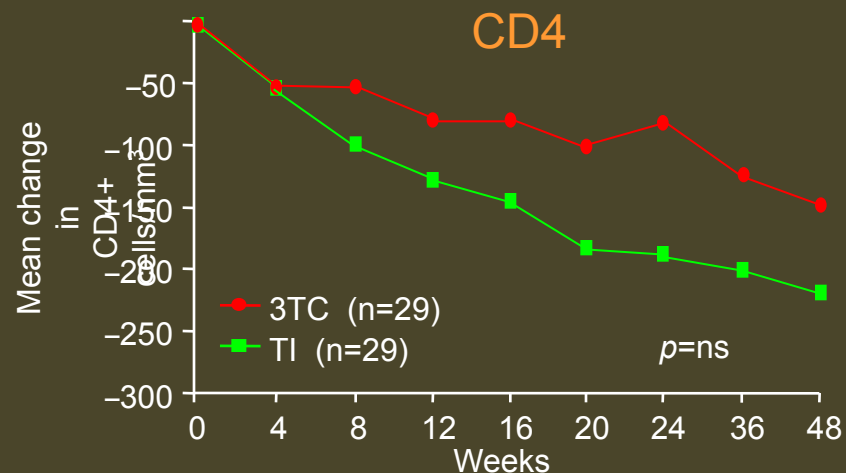
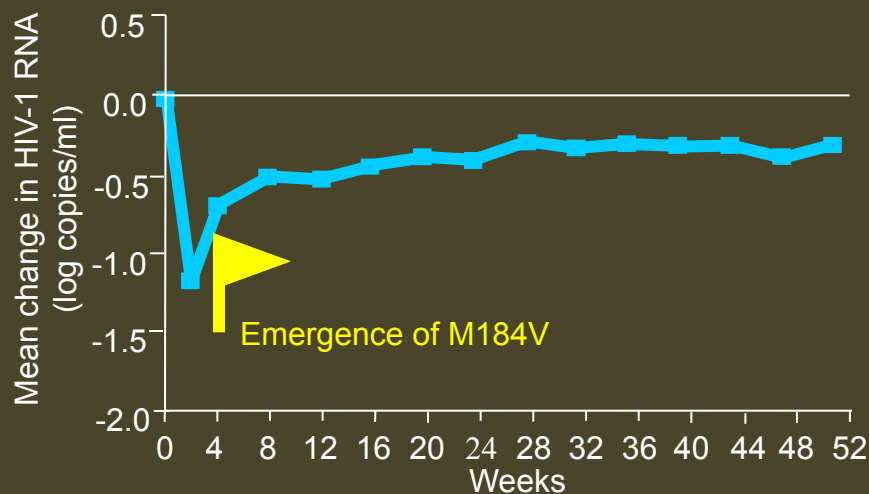
- Появление лекарственной устойчивости/ перекрестной/ антагонизм

| Изменение вируса | влияние на развитие резистентности к ЛС | влияние на фитнесс вируса в отсутствие ЛС |
|--------------------|--|--|
| Мажорные (главные) | основное (□□□) | снижают [fitness cost] (на несколько месяцев, до вытеснения диким вирусом) |
| Минорные | только небольшое (0/□), или □ резистентность в | часто повышают (как компенсацию снижения фитнесса от мажорных м- |

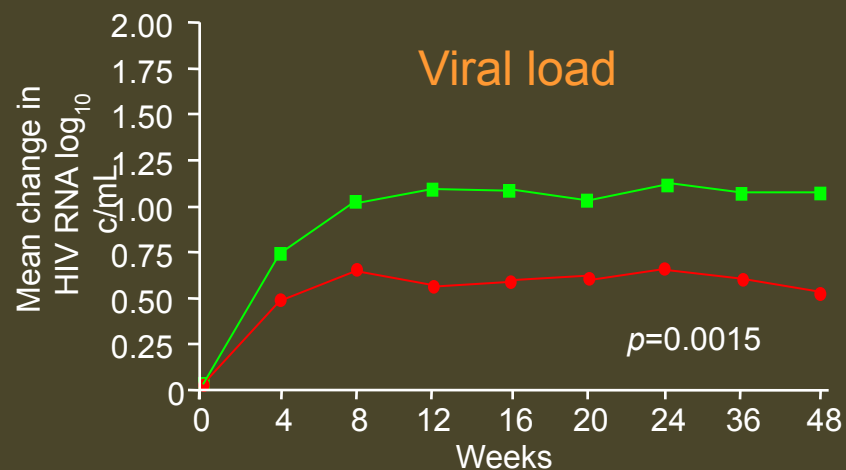
Архивированные мутации

- после отмены ЛС мутантный вирус становится минорным вариантом (т.к. из-за низкого фитнесса его вытесняет дикий вариант)
- мутации обычно перестают определяться
- мутации снова проявятся при возврате к ЛС, или его назначении Тх naïve пациенту в случае TDR
- порог восстановления** мутации – возможен ли [?]: метаанализ: присутствие в >0,5% популяции (>100 копий/мл)

Польза от снижения фитнеса: поддержание M184V к ЗТС



- В эксперименте [Eron J, NEJM 1995]: ВН после быстрого развития резистентности к ЗТС сохраняется на уровне $\sim 0.5 \log_{10}$ копий/мл от исходного
- В клинике [Castagna A, AIDS 2006]: монотерапия ЗТС сопряжена с лучшим клиническим и иммунологическим исходом чем полная отмена АРТ



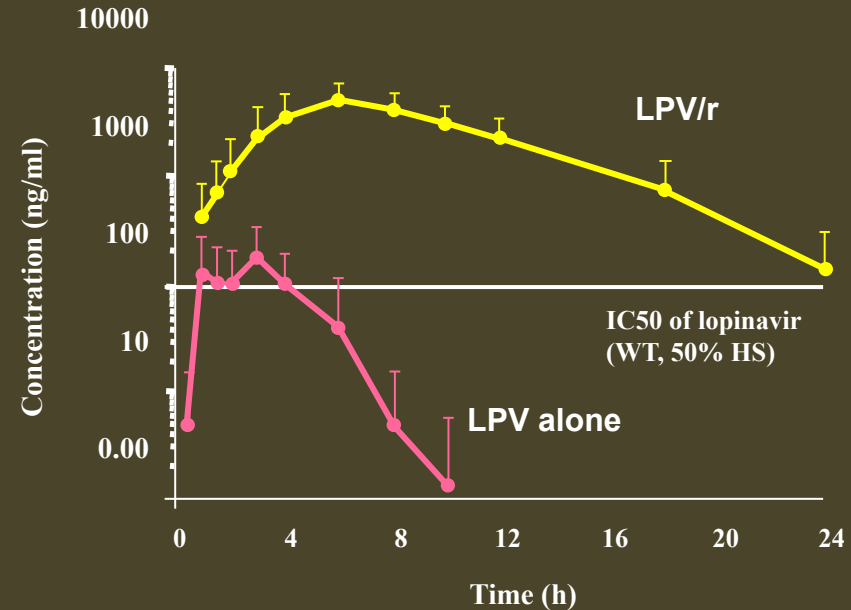
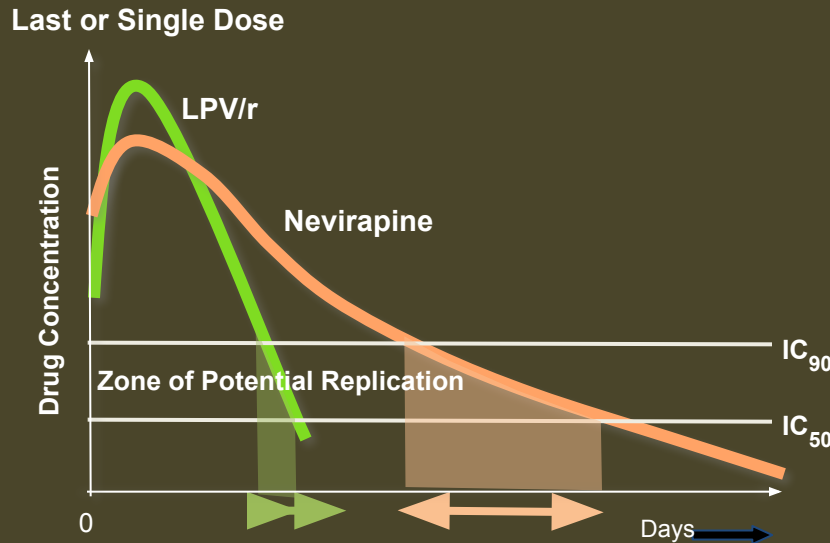
Резистентность: ключевые позиции

- Резистентные вирусы **селектируются** (не создаются – они присутствуют всегда на уровне «естественного фона») под действием лекарственной пресса в условиях неполной супрессии вируса
- Продолжающаяся репликация вируса при наличии лекарственной пресса ведет к **эволюции** резистентности и перекрёстной резистентности (повышение числа мутаций, аккумуляция мутаций в одном и том же вирусном геноме)
- Резистентный вирус часто имеет **сниженный фитнесс**, но через некоторое время появляются компенсаторные изменения, частично восстанавливающие фитнесс
- В случае отмены терапии, резистентный мутантный вирус вытесняется диким, персистирует в виде минорного варианта с сохранением **архивированных мутаций** резистентности в резервуарах (рутинные тесты могут не выявлять резистентность, но она даже недетектируемая сохраняется длительно и результаты тестов должны интерпретироваться с учетом анамнеза использования пациентом АРВ препаратов)

Генетический барьер и перекрестная резистентность

| | | Генетический барьер | Перекрестная резистентность | Остаточная активность |
|------------------|------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------------|
| НИОТ | ZDV/ЗТС, d4Т/ЗТС | ++ | Частичная – полная | Да |
| | TDF/FTC, ABC/ЗТС | + | | |
| ННИОТ | EFV, NVP | + | Полна | Нет |
| | ETR | ++ | Частичная – полная | Возможна |
| Бустированные ИП | | ++++ | Частичная – полная | Возможна |
| И. фузии | T20 | + | NA | Слабая |
| Антаг. CCR5 | MVC, VCV | +? | Полная? | Вряд ли |
| И. интегразы | RAL, ELV | + | Полная | Вряд ли |

Фармакокинетика и резистентность



- Пропуск дозы: концентрация NVP еще не снизится (хорошо), но 2НИОТ уйдут и получится функциональная монотерапия NVP (плохо)
- Отмена NVP: требуется покрытие 2НИОТ на время элиминации NVP (1-2 недели) = ступенчатая отмена схемы
- Бустирование ИП RTV ведет к повышению длительности существования сыв. концентрации, повышению барьера резистентности, преодолению резистентных вариантов

NVP однократно = резистентность ?

После приема однократной дозы NVP (экстренная схема ППМР) у 50% женщин в течение 3 недель существует определяемый уровень NVP в крови, что создает условия для выработки резистентности – так, резистентность формируется у порядка 40-80% женщин и новорожденных

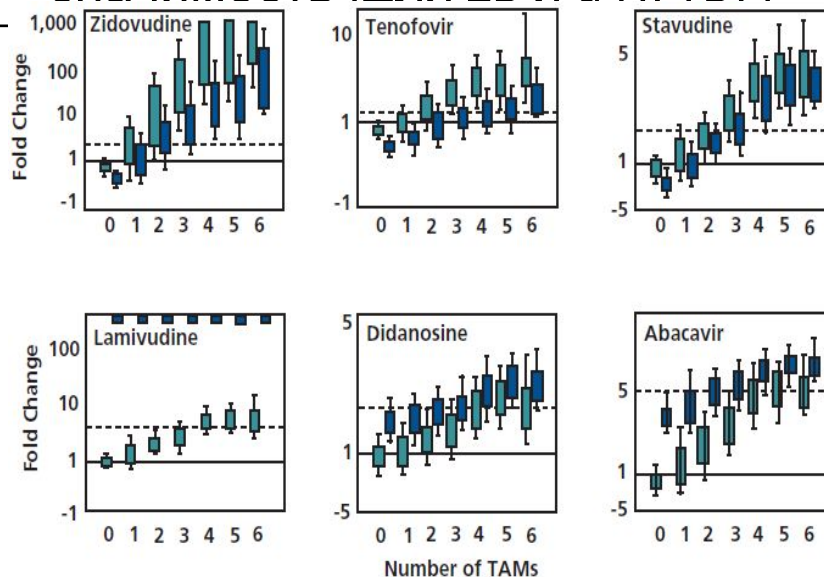
Типичные мутации K103N и Y181C

Мутации к НИОТ

| | | |
|--|--|---|
| <p>ЗТС → M184V</p> | <p>быстро</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ теряем только ЗТС, FTC |
| <p>ZDV d4T → TAMs (6 штук: M41L, L210W, T215Y/F, D67N, K70R, K219Q/E/N/R)</p> | <p>медленно; только если длительно сохранять схему при вир неэф-ти</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ теряем все НИОТ: ZDV, d4T, ABC > ddi, TDF, но: ▪ с ↑ числа TAMs ↑ степень резистентности (в т.ч. перекрёстной) ▪ M184V замедляет появление TAMs и несколько нивелирует их значимость (для ZDV, d4T, TDF) |

НИОТ – аналоги АК:

- цитозина: **ЗТС, FTC**, ddC
- тимидина: **ZDV, d4T**
- пуринов: ddi, ABC
- нуклеотидный TDF



Неэффективность схемы 1 ряда

Обычные мутации при неэффективности комбинаций НИОТ

- ЗТС + ZDV → M184V -----→ TAMs
- ЗТС + d4T → M184V -----→ TAMs или → K65R
- ЗТС/FTC + TDF → M184V → K65R
- ЗТС + ABC/ddI → M184V → L74V, K65R, Y115F

| Схема 1 ряда | Срок развития неэффективности | Предполагаемая неэффективность |
|----------------|-------------------------------|--------------------------------|
| ЗТС/FTC + НИОТ | Ранняя (пару недель) | ЗТС, FTC, NVP, EFV |
| + ZDV или d4T | Поздняя (месяцы) | + ZDV, d4T, ABC > ddI, TDF |
| + ABC | Промежуточная (недели) | + ABC, ddI |
| | Поздняя (месяцы) | + TDF, d4T |
| + TDF | Промежуточная (недели) | + TDF, ABC, ddI, d4T |

Мутации к ННИОТ

| | | |
|--|--------|---|
| EFV,NVP → K103N | быстро | <ul style="list-style-type: none"> ▪ низкий барьер ▪ перекрестная резистентность: теряем EFV, NVP (но не ETR) |
| L100I; V106A/M; V108I; Y181C/I; ... | | |

- быстрая потеря активности (низкий барьер), но мутации накапливаются (возможно последующая потеря и ETR)
- нет остаточной активности
- не снижают фитнес вируса

=> нет пользы от продолжения лечения при развитии резистентности (как в случае НИОТ)

Резистентность: ключевые принципы

- Резистентность развивается как **совокупность** всё увеличивающегося числа мутаций, ведущая к прогрессирующему снижению ответа на терапию
- Резистентность к НИОТ, ИП и ННИОТ 2 поколения (ETR) **не дискретна** (не описывается в категориях Да/Нет):
 - несмотря на наличие обширной резистентности возможна **остаточная активность** [*residual activity*] (промежуточный уровень активности) – наиболее показательны НИОТ,
 - также для ИП низкий уровень резистентности может быть преодолен более длительным использованием ЛС
- Резистентность всегда оценивается как **кумулятивная** – набор всех мутаций, которые когда-либо определялись у пациента
- **Антагонистические эффекты** между отдельными мутациями могут давать положительные эффекты
- Мутации резистентности **снижают фитнес вируса** [*fitness cost*], что уменьшает репликацию вируса

Смена схемы при сс вирусологической неэффективности

- **Раньше – лучше:** неэффективную схему следует заменить даже в случае низкой (но определяемой >200 копий/мл) VL и сохранных CD4
- При выборе новой схемы: при эмпирической смене назначаются все новые ЛС, при определении резистентности сохраняются активные ЛС и добавляется новое/новые ЛС; **в новой схеме должны быть по крайней мере 2 полностью активные ЛС**
- Избегать функциональной монотерапии (когда полностью работает только одно ЛС) для ЛС с низким генетическим барьером
- Если возможности ограничены, использовать эффекты остаточной активности [[residual activity](#)] и повышенной чувствительности [[hypersusceptibility](#)] – **продолжать НИОТы, а не прекращать терапию**
- Режимы индукции?
- **Чем меньшая доступность новых ЛС – тем более мощной следует быть схеме терапии**

Виртуальное фенотипирование

http://www.hopkins-hivguide.org - : Web Resistance Tool

Resistance Tool

This Resistance Tool is based on the Stanford HIV Drug Resistance Database
06-20-2005

Web Resistance Tool

Reverse Transcriptase
Please use pulldown menus below to enter mutations:

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|
| 41 | ---- | 44 | ---- | 62 | ---- | 65 | ---- | 67 | ---- | 69 | ---- | 70 | ---- | 74 | ---- |
| 75 | ---- | 74 | ---- | 75 | ---- | 77 | ---- | 98 | ---- | 100 | ---- | 101 | ---- | 103 | ---- |
| 106 | ---- | 115 | ---- | 108 | ---- | 116 | ---- | 118 | ---- | 151 | ---- | 179 | ---- | 181 | ---- |
| 184 | ---- | 188 | ---- | 190 | ---- | 210 | ---- | 215 | ---- | 210 | ---- | 215 | ---- | 219 | ---- |
| 215 | ---- | 219 | ---- | 225 | ---- | 219 | ---- | 227 | ---- | 230 | ---- | 236 | ---- | 238 | ---- |
| 318 | ---- | 333 | ---- | | | | | | | | | | | | |

Protease
Please use pulldown menus below to enter mutations:

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|------|----|------|----|------|----|------|----|------|----|------|----|------|----|------|
| 10 | ---- | 20 | ---- | 23 | ---- | 24 | ---- | 30 | ---- | 32 | ---- | 33 | ---- | 36 | ---- |
| 46 | ---- | 47 | ---- | 48 | M | 50 | ---- | 48 | ---- | 50 | ---- | 53 | ---- | 54 | ---- |
| 71 | ---- | 63 | ---- | 71 | ---- | 73 | ---- | 77 | ---- | 82 | ---- | 84 | ---- | 88 | ---- |
| 84 | ---- | 88 | S | 90 | ---- | 93 | ---- | | | | | | | | |

ANALYZE **RESET**

http://www.hopkins-hivguide.org - : Web Resistance Tool

Drug Resistance Interpretation

NNRTI

| | |
|-------------|-------------|
| Delavirdine | Susceptible |
| Efavirenz | Susceptible |
| Nevirapine | Susceptible |

NRTI

| | |
|---------------|-------------|
| Lamivudine | Susceptible |
| Abacavir | Low-level |
| Zidovudine | Susceptible |
| Stavudine | Susceptible |
| Zalcitabine | Susceptible |
| Didanosine | Susceptible |
| Emtricitabine | Susceptible |
| Tenofovir DF | Susceptible |

PI

| | |
|------------|---------------------|
| Amprenavir | Potential low-level |
| Atazanavir | Low-level |
| Indinavir | Low-level |
| Lopinavir | Low-level |
| Nelfinavir | Intermediate |
| Ritonavir | Low-level |
| Saquinavir | High-level |

RT Comments

- Y115F causes low-level resistance to ABC.

PR Comments

- G48V causes resistance to SQV and low-level cross-resistance to NFV, IDV, and RTV. It also appears to contribute to resistance to LPV, ATV, and possibly APV. G48M occurs in heavily treated persons but its effect on phenotype and clinical outcome has not been reported.
- G48V causes resistance to SQV and low-level cross-resistance to NFV, IDV, and RTV. It also appears to contribute to resistance to LPV, ATV, and possibly APV. G48M occurs in heavily treated persons but its effect on phenotype and clinical outcome has not been reported.

Revise Mutations **Start Over**

- <http://www.hopkins-hivguide.org/>
- <http://hivdb.stanford.edu/>

Прогноз по комплексу клинических и вирусологических данных



- **Ввести данные:**
- **Mutation List** (+ планируемое количество ЛС в новой схеме)
- Drugs to be used to build the treatment regimen
- Additional information increasing the accuracy of the prediction (Number of past treatment lines + Previously used treatments)
- Baseline markers (HIV-1 RNA, CD4+ T-cells)
- Demographic data (Gender, Age, Mode of HIV transmission)

- **Результат:**
- Эффективные режимы
- % вероятности эффекта от применения разных комбинаций НИОТ

③ Командное ведение случая

Галина Лапицкая, Кабинет комплексного оказания помощи семьям затронутым ВИЧ

Случай терапии ВИЧ-инфекции у ребенка

Семейная ситуация

- Мать и отец ВИЧ-положительные (отец в прошлом ПИН, инфицирован с 1996 г.)
- О диагнозе осведомлена бабушка со стороны отца (проживает в другом городе), не осведомлены родители матери (проживают в одном городе с ними)
- Приятие диагноза родителями: признаки отрицания, агрессии (внешней и внутренней) и сделки
- Отцу назначена АРТ, но он прекратил прием препаратов
- Ребенку ВИЧ-статус не раскрыт

Проблемы

- Принятие диагноза
- Раскрытие ВИЧ-статуса ребенку
- Приверженность терапии

Что мешает приверженности?

- Нет четкого понимания прогноза состояния ребенка в случае не начала АРТ, нет четкого понимания цели АРТ и контроля ее эффективности
- Отрицают документированные факты пропусков в приеме препаратов первой схемы АРТ ребенка, отменяет предложения поговорить о терапии и препаратах
- Имеются многочисленные нарушения в приеме других препаратов ребенком (н-р, бисептол)
- В семье не определен человек, ответственный за прием ребенком препаратов
- Мать и отец сами не принимают назначенную им терапию
- Не налажен контакт с кем-либо из врачей

Кабинет комплексного оказания услуг семьям, затронутым ВИЧ

- Кейс-менеджер
- Врач (инфекционист, педиатр)
- Психолог
- Педагог-дефектолог
- Равный консультант

vel (44) 7977191



Можно заказать брошюры





Вопросы

Республиканская конференция с международным участием «Гемоконтактные инфекции у детей»
УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница»
Минск, 22 марта 2013 г.