

30 ГОДИНИ ЕПИДЕМИЯ HIV/СПИН – УСПЕХИ НА ТЕРАПИЯТА И ПРЕВЕНЦИЯТА

К. Станоева¹ и Р. Аргирова²

¹Медицински университет – София

²Национален център по заразни и паразитни болести – София

Резюме. От 1981 г. бе изминат дълъг и успешен път в борбата с HIV инфекцията: изолиране на причинителя, пълно разкриване на генетичния и антигенен състав на вируса, изясняване на естествения ход на инфекцията, откриване на няколко класа медикаменти и въвеждане на ефективна антиретровирусна терапия (АРТ), поставяне на научното начало за ерадикация на вируса и пълно излекуване на инфекцията. Въпреки това днес се отчита неуспешна първична и вторична профилактика, все още липсва ефективна ваксина срещу HIV, а СПИН продължава да бъде един от бичовете на африканския континент. Обезпокояващ е и фактът, че Източна Европа е регион с най-бърз темп на нарастване на новозаразените с HIV. Настоящата статия прави кратък преглед на успехите и постиженията в глобален мащаб на борбата с HIV/СПИН за 30 години, като отбелязва и новите надежди на науката в тази борба.

Ключови думи: HIV, СПИН, антиретровирусна терапия, превенция на HIV

K. Stanoeva and R. Argirova. 30 YEARS HIV/AIDS EPIDEMIC – SUCCESSES OF TREATMENT AND PREVENTION

Summary. Since 1981 a long and successful way has been experienced in the fight against HIV-infection: isolation of the virus, detection of its genetic and antigenic structure, clarification of natural course of infection, discovery of several groups of antiretrovirals and introduction of highly effective anti-retroviral therapy (ART), starting of initiative for viral eradication “towards a HIV cure”. However, there are gaps in primary and secondary prevention, moreover, AIDS is still a burden for Africa. It is disturbing that Eastern Europe is considered a region with the highest incidence of HIV infections. This paper is briefing the success and achievements in the fight against HIV/AIDS, simultaneously marking the new hopes of science in this fight.

Key words: HIV, AIDS, antiretroviral therapy, HIV-prevention

ИСТОРИЧЕСКИ ДАННИ

На 05.06.1981 г. в *Morbidity and Mortality Weekly Report* е отпечатано съобщение за 5-има млади активни хомосексуалисти от Лос Анджелис и Сан Франциско, с тежка опортюнистична инфекция – пневмония, причинена от *Pn. jirovecii* (*carinii*), която обикновено е свързана с тежък клетъчен имунодефицит. Една година по-късно се оказва, че това е първото научно съобщение на ново заболяване, наречено синдром на придобитата имунна недостатъчност (СПИН) [6]. През 1983 г. е изолиран причинителят: вирус на човешкия имунодефицит (HIV), отнасящ се към семейството на ретровирусите [4]. Впоследствие бе доказано, че HIV-1 и HIV-2 са произлезли от вируси на маймунския имунодефицит (SIVcpz и SIVsm, респективно). Стана ясно, че тежките

опортюнистични инфекции и необичайни неоплазии са само една част от клиничния спектър на инфекцията в нейния напреднал стадий, а преобладават клинично здравите лица, живеещи с HIV (серопозитивни). Началото на етиологичната терапия се поставя в края на 1986 г. с първия антиретровирусен препарат азидотимидин (зидовудин, AZT). Новата история на лечението на инфекцията с HIV и СПИН започва през 1996 г., когато монотерапията се заменя с комбинация от антиретровирусни препарати. Поради високоефективните механизми на трансмисия на вируса (сексуален, парентерален, вертикален – от майка на новородено) и трудностите за тяхното прекъсване, инфекцията бързо придобива пандемично разпространение. Според последния доклад на UNAIDS – 2010 г. [12] близо 40 млн.

са хората, инфектирани и живеещи с HIV в света, като 90% от тях живеят в развиващите се страни. За съжаление Източна Европа (характеризираща се с широко използване на венозни наркотици в бившите Съветски републики) и Централна Азия, са районите с най-бързо нарастване броя на новозаразените – утрояване спрямо 2000 г.

Лицата с рисков поведение се отнасят главно към мъжете, които правят секс с мъже (MSM), венозни наркомани, такива с честа смяна на партньорите, сексуални работници, като в развитите страни водеща е ролята на MSM и венозните наркомани. В развиващите се страни предаването е предимно хетеросексуално, чрез преливане на нескринирана кръв или контаминирани медицински инструменти, както и перинатално. В ранните етапи на епидемията (преди въвеждането на задължителното скриниране на кръвта – 01.03.1985 г. в САЩ, 01.07.1987 г. у нас) особено висок бе рискът от заразяване на хемофилиците и политрансфузираните лица.

Много са успехите на науката за HIV инфекцията и СПИН, но за практическата медицина най-важни са тези, отнасящи се до лечението и профилактиката и тяхното регламентиране и приложение, вкл. у нас [1, 2]. Настоящата статия прави кратък преглед на успехите и постиженията в борбата с HIV/СПИН за 30 години, като отбелязва и новите надежди на науката в тази борба.

30 ГОДИНИ ПО-КЪСНО – КАКВО Е ПОСТИГНАТО В ОБЛАСТТА НА ТЕРАПИЯТА И ПРОФИЛАКТИКАТА?

АРТ – достъпна за всички нуждаещи се

От 1996 г. за етиологично лечение широко се използва коктейл от няколко антиретровирусни препарата от различни класове (табл. 1). Така се атакуват едновременно различни вирусни мишени, както и различни фази на репликация и тази терапия се означава като АРТ (antiretroviral

therapy). Целта е да се потисне максимално и за възможно най-продължително време вирусната репликация, както и да се възстанови максимално клетъчният имунитет, което води до отлагане във времето на клиничното прогресиране към разгърнат СПИН и подобряване качеството на живот. При постигане на тези цели силно намалява възможността за трансмисия на вируса, респ. заразяване на нови лица. АРТ драматично променя прогресията на инфекцията, превръщайки я от „смъртна присъда“ в хронично инфекциозно заболяване. Предлагането на антиретровирусни препарати в генерични форми прави АРТ достъпна и в развиващите се страни. Лечението е доживотно – излекуване засега не е възможно поради пожизненото съществуване на вируса в заразените клетки и вирус-съдържащите резервоари. Днес разполагаме с шест класа антиретровирусни препарати (налични и у нас), които предоставят ефективни терапевтични възможности както за стартова терапия на нелекувани лица (naïve patients), така и за лекувани лица (experienced patients) с терапевтичен неуспех (табл. 1). Към трите по-стари класа – нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs), нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs) и инхибитори на протеазата (PIs), през последните години се прибавят три нови: антагонисти на корецепторите, инхибитори на фузията и инхибитори на интегразата (INIs). АРТ е показана при пациенти с клинични прояви на HIV инфекция и при определени стойности на CD4 (табл. 2 и 3). През 2010 г. СЗО променя минималния праг на CD4 клетки за започване на АРТ от 200 на 350/mm³ [14]. Данните показват, че при тази прагова стойност на CD4 смъртността намалява с 49%! Началната терапия на нелекуван пациент включва комбинация от два или три препарата: два NRTIs в комбинация с PI или с NNRTI.

Развитието на резистентност (10-30%), немалкото странични ефекти, наличието на

бременност, коинфекцията с туберкулоза, хепатит С и/или хепатит В са сериозни предизвикателства при избор и поддържане на терапевтичния режим. Придържането на пациента към терапията и редовното мониториране на вирусологичните (вирусен товар – брой копия вирусна РНК/ml, тестове за резистентност) и имунологичните параметри (брой CD4+ клетки/ml) са неотменно условие за успеха на лечението. Вече се предлагат и комбинирани форми, съдържа-

щи препарати от различни класове – т.нар. *препарати с фиксирани дози*. Това дава възможност за намаляване на токсичните ефекти (по-малки дози при запазен ефект), както и улеснява приема, свеждащ се до две, дори до една таблетка дневно.

Диагностицирането на HIV инфекцията в напреднал стадий е често (табл. 3), вкл. и у нас, и прогнозата в тези случаи е по-неблагоприятна в сравнение с по-ранното ѝ откриване.

Таблица 1. Класове АРТ и техни представители

Клас	Представители	Съкращение	Търговско име
Нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs)	Emtricitabine Lamivudine Zidovudine Didanosine Tenofovir Abacavir	FTC 3TC AZT DDI TDF ABC	Emtriva® Epivir® Retrovir® Videx® Viread® Ziagen®
Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs)	Efavirenz Nevirapine Ripivirine Etravirine Delavirdine	EFV NVP RPV ETV DLV	Stocrin®, Sustiva® Viramune® Edurant® Intelence® Rescriptor®
Протеазни инхибитори (PIs)	Tipranavir Indinavir Saquinavir Lopinavir/Ritonavir Ritonavir Darunavir Atazanavir Fosamprenavir Nelfinavir	TPV IDV SQV LPV RTV DRV ATV FPV NFV	Aptivus® Crixivan® Invirase® Kaletra® Norvir® Prezista® Reyataz® Telzir®, Lexiva® Viracept®
Инхибитори на навлизането	Maraviroc Enfuvirtide	MVC T-20	Celsentri®, Sezentry® Fuzeon®
Интегразни инхибитори	Raltegravir	RAL	Isentress®
Комбинирани медикаменти	TDF+FTC+EFV AZT+3TC TDF+FTC+RPV 3TC+ABC AZT+3TC+ABC TDF+FTC	ATP CBV CPL KVX TZV TVD	Atripla® Combivir® Complera® Kivexa®, Epzicom® Trizivir® Truvada®

Таблица 2. Критерии за започване на АРТ

Клинична изява	Брой CD4+ клетки	Терапия	Препоръка според
Фаза В или С	При всички пациенти	да	IAS, DHHS, EACS
Фаза А	< 200	да	IAS, DHHS, EACS
Фаза А	200-350	да	IAS, DHHS, EACS
Фаза А	350-500	Да, препоръчителна при вирусен товар над 100 000, коинфекция, възраст над 50 или висок риск от сърдечносъдови или злокачествени заболявания	IAS, DHHS EACS
Фаза А	> 500	Възможна или по желание По желание или при условията, посочени по-горе	AS, DHHS EACS

IAS – International AIDS Society

DHHS – Department of Health and Human Services (USA)

EACS – European AIDS Clinical Society [8]

Таблица 3. Клинични стадии на HIV инфекцията

Класификация според CDC, 1993 г. [5]			
Брой CD4+ клетки/ μ l	Асимптоматична или остра HIV инф.	Симптоматична HIV инфекция, но не А или С	СПИН определящи състояния*
> 500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3
Класификация на СЗО от 2008г. [13,14]			
Брой CD4+ клетки/ μ l	Наличие на СПИН определящи състояния*	Стадий	
> 500	не	1	
200-499	не	2	
< 200	да	3 – СПИН	

*СПИН определящи състояния: Кандидоза на бронхи, трахея или бял дроб; езофагеална кандидоза; CMV инфекция, CMV ретинит със загуба на зрение; HIV свързана енцефалопатия; инфекции с херпес симплекс – хронична язва, бронхит, пневмония, езофагит; хистоплазмоза; сарком на Капоши; кокцидиомикоза – дисеминирана или екстрапулмонарна; криптоспоридиоза – хронична, интестинална, с продължителност над 1 месец; лимфом на Бъркит; имунобластен лимфом; първичен лимфом в ЦНС; инфекция с *Mycobacterium avium complex* или *M. kansasii* – дисеминиран или екстрапулмонарен; ТВС; пневмоцистна пневмония; бактериална пневмония – над 2 повторения за година; прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия; салмонелен сепсис; церебрална токсоплазмоза; кахексия; инвазивен цервикален карцином

Кампания за дефинитивно лечение на HIV – “towards a cure”

През 2011 г. International AIDS Society (IAS) стартира кампания под ръководството на нобеловия лауреат Франсоаз Барезинузи за ерадиране на HIV. Понастоящем АРТ представлява временна вируссупресивна терапия, поддържаща нивата на вирусния товар под 50 или 20 копия/ml (неопределим вирусен товар в зависимост от използвания тест). Доказано е, че при над 80% от пациентите на терапия, постигнали тези нива, съществува нискостепенна вiremия от 3-5 копия/ml [11]. Установени са три главни пречки пред ерадикацията на вируса и пълното излекуване на инфекцията: персистирането на инфектирани клетки в латентно състояние, резидуалната вирусна репликация и вирусните резервоари. Латентните инфектирани клетки са както CD4+, така и макрофаги, моноцити и астроцити. Резервоари за вируса са мозъкът, гастроинтестиналният и гениталният тракт, като те представляват често и бариери за проникването на АРТ. В момента се търсят агенти, изправящи вирусните резервоари (имуноглобулин, инхибитори на хистон-деацетилазата) или елиминиращи заразените паметови клетки – все още резултатите са неуспешни или водят до неприемлива токсичност. В лабораторни условия премахването на генома на HIV от заразените клетки със специални рекомбинази се е оказало успешно, но пътят до приложението им в клиничната практика е много дълъг [9].

Предвид патогенезата на инфекцията, днес се говори за два вида лечение: „стерилизиращо“, включващо елиминиране на вируса и постигнато само при 1 трансплантиран пациент [10], и „функционално“, когато чрез терапия се поддържа вiremия под 50 копия/ml. Група пациенти, известни като “elite controllers” са добър пример за поддържане на ниска вiremия спонтанно за дълъг период без терапия и една от насоките, в които се работи, е постигане на по-

добно състояние на функционално излекуване чрез терапевтична ваксинация.

ПРОФИЛАКТИКА И БЪДЕЩИ НАДЕЖДИ

Липсва специфична профилактика с ваксина и не се очаква такава в следващите 10 години. Може би най-важният аспект на контрола на заболяването е повишаване информираността за HIV инфекцията и познаване пътищата на нейното предаване.

Основните стратегии на неспецифичната профилактика включват:

1. Промяна на поведението

Избягване на рисковите контакти (практикуване на безопасен секс, моногамни връзки, избягване на партньори с рисково поведение и промискуитет). Все по-широко и достъпно трябва да е изследването за HIV, тъй като новооткритите заразени биха получили навременни и адекватни медицински грижи, АРТ, или биха били проследявани, за да не се изпусне подходящият момент за нейното започване (*test and treat strategy*). От 2006 г. в САЩ изследването за HIV е неотменна част от медицинското обслужване и не се прави само при изрично документиран отказ. Включване на наркоманите в програми за обмяна на игли и спринцовки е друга стратегия, макар че резултатът е дискуссионен. В неотдавнашни неколкократно изследвания в Африка бе доказано, че обръщането при мъжете намалява риска от заразяване с HIV с 50%.

2. Скриниране на дарителската кръв и органи

В много развити страни скринирането за HIV става чрез комбинация на ELISA с молекулярни методи и прозоречният период (времето от заразяването с вируса до образуването на установими антитела) се съкращава до 10 дни. Рискът от посттрансфузионна HIV инфекция в тези страни е 1 на 1 500 000. У нас се използва 4-та генерация ELISA (определят се едновременно антитела и антиген p24) и прозоречният период се съксява на 11-12 дни. Прилагат се специа-

лизиращи въпросници, чрез които се изключват рисковите лица като дарители.

3. Инфекциозен контрол

Стриктно придържане към универсалните предпазни средства (хигиена на ръцете, ползване на ръкавици). В сила е основното правило, че с всеки пациент или биологичен материал трябва да се отнасяме като със заразен с HIV. Спазването на това правило ще предпази не само от риск за заразяване с HIV, но и с всички известни и неизвестни инфекции, предавани по кръвен път.

4. Постекспозиционна профилактика

Профилактика на инфекцията на новородено от серопозитивна майка

Включване на пренатално тестиране на бременната за HIV е стандарт в повечето развити страни. Пренаталната профилактика е комплекс от мерки, целящи пълно потискане на вирусната репликация през последния триместър и по време на раждането: антиретровирусно лечение на бременната според HIV статуса, венозна инфузия на AZT по време на раждането, планово цезарово сечение, избягване на кърменето, антиретровирусен препарат/и на новороденото и проследяването му до 18-месечна възраст. В резултат рискът от предаване на инфекцията спадна от средно 25% до < 1% – един от триумфите в борбата с HIV/СПИН.

Постекспозиционна профилактика на медицински служител след убождане

Незабавно започване (идеално до 4-я час и не по-късно от 48-ия час) на 4-седмичен комбиниран курс с 2 или 3 антиретровирусни препарата при действителен риск от HIV. Първата мярка след инцидента е обилното измиване на раната със сапун и последващ дезинфектант (йодасепт, йодна тинктура). Документиране на инцидента, определяне HIV статуса на източника и пострадалия (след информирано съгласие). Периодично мониториране за антитела срещу HIV до края на 6-ия месец (както и на хепатит С и В инфекция – при липса на ваксинация).

Антиретровирусната терапия като профилактика – надежди за бъдещето

В края на 2010 г. бяха публикувани положителните резултати от 3-та фаза на няколко клинични проучвания за първична профилактика (пreekспозиционна профилактика) – използване на антиретровирусни препарати от лица, които не са инфектирани, но са изложени на висок риск от заразяване с HIV.

Първото проучване, наречено iPrEx (Preexposure Prophylaxis Initiative), включва 2500 хомосексуалисти и бисексуални мъже от 4 континента. Участниците са получавали рандомизирано плацебо или антиретровирусни препарати с фиксирани дози (TFV/FTC). Периодично са проследявани за инфектиране с HIV, странични и метаболитни ефекти, сексуалнотрансмисивни инфекции (при наличие – лекувани), предлагана е ваксинация срещу хепатит В, предоставяни са кондоми – т.е. цял стандартен пакет, необходим за успеха на PrEP. Протективният ефект е 42%, а при лицата с определяемо ниво на препаратите в кръвта (т.е. добро придържане) – 90% [7].

Другото изследване, CAPRISA 004, включва 900 сексуално активни жени от Африка, половината употребяващи плацебо вагинален гел, другата половина – вагинален гел, съдържащ TFV. След 1 година защитният ефект спрямо HIV при получавалите гел с TFV е 40% [3].

Разбира се, това е само началото, а бъдещето ще валидира тези резултати.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По-широкото и достъпно изследване за HIV би позволило ранна диагноза, проследяване и своевременно лечение, когато шансовете за успех са по-големи. Шестте класа антиретровирусни препарати предоставят ефективни терапевтични възможности, а придържането на пациента към лечението и мониторирането е друг ключ към лечебен успех. Но ако АРТ е едно от чудесата за живеещите с HIV, то несъмнено от-

ношението на лекаря към тях е другото. Скринирането на кръвта, вкл. и при трансплантация, с молекулярни техники, прави посттрансфузионния риск минимален. Същото се отнася и за комплекса от превантивни мерки за новороденото от HIV(+) майка. Повишаването на информираността за HIV инфекцията и познаването на пътищата за нейното предаване са важни за разпространението и контрола ѝ.

Библиография

1. Методическо указание за антиретровирусно лечение и мониторинг на възрастни лица с ХИВ-инфекция.
<http://www.aidsbg.info/attachment/168/Methodicheskoe%20lechenie%20HIV%202010.pdf>
2. Наредба № 47 от 2009 г. за условията и реда за изследване, съобщаване и отчет на заразеност с вируса на синдрома на придобитата имунна недостатъчност. ДВ 103/2009, допълнение ДВ бр. 5/14.01.2011.
3. Abdool Karim, Q et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. – *Science*, **5996**, 2010, № 329, 1168-1174.
4. Barré-Sinoussi, F. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). – *Science*, **4599**, 1983, № 220, 868-871.
5. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. – *MMWR Recomm. Rep.* **18**, 1992, 41(RR-17), 1-19.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
6. Gottlieb, M. S. et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. – *N. Engl. J. Med.*, **24**, 1981, № 305, 1425-14231.
7. Grant, R. M. et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. – *N. Engl. J. Med.*, **27**, 2010, № 363, 2587-2599.
8. Guidelines for Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe. http://www.europeanaidsclinicalociety.org/images/stories/EACSPdf/1_treatment_of_hiv_infected_adults.pdf
9. Hoffmann, C., 2011, in Goals and Principles of Therapy, HIV 2011, Medizin Fokus Verlag, p.146-147.
10. Hutter, G. et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. – *N. Engl. J. Med.*, **7**, 2009, № 360, 692-698.
11. Palmer, S. et al. Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy. – *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **10**, 2008, № 105, 3879-3884.
12. UNAIDS 2010 Global report. http://www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm
13. WHO. Case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>
14. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents Recommendations for a public health approach. 2010 revision. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf

✉ Адрес за кореспонденция:
проф. Радка Аргирова
Лаборатория Ретровируси
Отдел Вирусология
НЦЗПБ
бул. Столетов № 44 А
1233 София
e-mail: radkaargirova@abv.bg