

**XVII МЕЖДУНАРОДНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО HIV/СПИН,  
МЕКСИКО СИТИ, 3-8 АВГУСТ 2008 Г.**

**Проф. д-р Радка Аргирова, дмн**

*Завеждащ Лаборатория "Ретровируси" към Националния център  
по заразни и паразитни болести - София*

"Действай сега!", "Пълноценни, безпрецедентни усилия, насочени днес към предпазване от заразяване с HIV, са абсолютно задължителни по подобие на успешно развиващата се терапия на HIV инфекцията." Това са някои от основните послания на XVII международна конференция по HIV/СПИН, състояла се в Мексико сити. Конференцията за първи път бе организирана в Латинска Америка и събра 20 хил. души (според някои медии дори 25 хил.) - учени, клиницисти, фирми – производители на лекарства и тестове, заразени с HIV и болни от СПИН, неправителствени организации от всякакъв цвят, състав, общност и география, правителствени ръководители и ръководители на програми и клинични изследвания, медии.

27 години след описанието на СПИН е установено, че 33 млн. души на земята живеят с HIV/СПИН, а други 35 млн. вече са починали от началото на епидемията. Само през 2007 г. са открити 2,5 млн. новозаразени с HIV, включително 420 хил. деца, повечето от които са заразени чрез перинатална трансмисия. При това много добре е известно, че антиретровирусната терапия, прилагана на майката по време на раждане, както и на детето непосредствено след раждане, предотвратява предаването на вируса. За съжаление тази добре известна и документирана анти-HIV профилактика стига до по-малко от 10 % от заразените бременни жени в света. 2,1 млн. са жертвите на СПИН през 2007 г., сред тях 330 хил. деца. Всеки ден около 7 хил. души се заразяват с HIV, като относителният брой на новозаразените нараства сред младите хора, жените и децата. Най-висока е ескалацията на епидемията в Югоизточна Азия и Източна Европа - каквито и да са цифрите там, тенденцията им е към покачване и изменение на структурата на новозаразените лица. Започнала като епидемия, предавана по полов път, в Източна Европа епидемията от HIV/СПИН бе изместена от епидемия сред венозните наркомани. Предаването по хетеросексуален път се повишава изключително в резултат на небезопасен секс с интравенозни наркомани. В близките години се очаква епидемията в Източна Европа да имитира напълно тази в ранните години в САЩ и Западна Европа.

27 години след описването на СПИН е дълъг и едновременно къс период. Днес ние го разделяме на две части, чийто вододел е 1996 г. Преди 1996 г. - времето на прилагане само на симптоматична и/или монотерапия, се характеризира с изучаване главно на естествения ход на инфекцията и, разбира се, липса на етиологично лечение. След въвеждането на високоактивната антиретровирусна терапия (HAART) се измениха болестността, заболяемостта, симптоматиката, превенцията и прогнозата на HIV/СПИН.

Най-големият успех на профилактиката на тази инфекция е намаляването на предаването на вируса от майка на дете. Основно това се обяснява с предлагането и въвеждането на цезарово сечение, с което на практика се скъсява до минимум въздействието от разкъсаните мембрани на майката. Ако към това се добави и знанието ни, че HIV се предава чрез кърмене, респективно препоръчване и въвеждане на изкуствено хранене на новородените от серопозитивни майки или кърмене в условията на антиретровирусна терапия, става ясно как предаването на вируса от майка на дете от 25-30 % спадна на 1 % в развитите страни.

Днес вече познаваме нови индикатори на инфекцията с HIV, които ни предлагат и нови методи за профилактика и интервенция. Един от тях е редуцирането на нивото на

HIV-1 РНК на популационно равнище. Многогодишни изследвания доказват, че всеки  $\log_{10}$  повишена HIV-1 РНК повишава 2-4 пъти риска от заразяване на партньора или от перинатално предаване. При използване на антиретровирусна терапия се стига до около 80 % редукция на предаването на HIV. Тези факти говорят, че терапията на инфекцията има пряко отношение не само към индивидуалното здраве на носителя на HIV, но и към ограничаването на епидемията.

Съвсем нов тип превенция на HIV е тази, осъществяваща се чрез супресия на херпес симплекс вирус - тип 2 (HSV-2). Оказва се, че HSV-2 и HIV действат синергично в смисъл, че носителите на HIV отделят повече HSV-2, а и лезиите им са по-продължителни. При двойна инфекция (HSV-2 + HIV) HIV се реплицира по-бързо, а при почти задължително срещащите се при тази лезия генитални язви, трансмисията на вируса се ускорява. Лечението на инфекциите с HSV-2 с валацикловир се асоциира с 0,5  $\log_{10}$  редукция на плазмената HIV-1 РНК и 0,3  $\log_{10}$  редукция на HIV-1 РНК в гениталните клетки. Следователно супресирането на репликацията на HSV-2 е директно свързано с инфекциозността и контагиозността на HIV. Това особено важи за сексуалните работници, сред които често се наблюдава епидемия от двете инфекции - HSV-2 и HIV.

Тази година в Мексико сити бе отделено особено внимание на обрязването при мъжете като мярка против заразяване, както и за редуциране на предаването на HIV. Три независими изследвания в Африка (Уганда, Кения и ЮАР) недвусмислено показват, че обрязването редуцира пренасянето на вируса сред мъже с високорисково поведение от 51 до 60 %. Едновременно с ограничаване трансмисията на HIV се ограничават и други полово предавани болести, както и заразяването на партньори. Въпреки огромните трудности, свързани с техническото провеждане на обрязването, както и с традиционни и религиозни предразсъдъци, науката за профилактика на HIV силно препоръчва на всяка цена въвеждането на обрязването на мъжете, особено в Африка.

Голяма част от докладите в Мексико сити бяха посветени на въвеждането и използването на нови лекарствени средства. Преди всичко става въпрос за корцепторния антагонист маравирик, интегразния инхибитор ралтегравир и най-новия нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза етравирин. Последният препарат е първият от втора генерация антиретровирусни медикаменти, което означава, че той е ефективен срещу резистентност, възникнала в резултат на използването на известните досега инхибитори на обратната транскриптаза. Това е своеобразна революция в антиретровирусната терапия, при която проблемите са два - токсичност и възникване на резистентност. В този смисъл етравиринът е безценен срещу резистентните мутанти към останалите инхибитори на обратната транскриптаза.

Ефектът от въвеждането на нови медикаменти от известните класове антиретровирусни лекарства (нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза), както и на нови медикаменти от съвсем нови класове (интегразни инхибитори, корцепторни антагонисти) е толкова голям, че се наложи да се преразгледа и предефинира въобще целта на антиретровирусната терапия. Тази цел днес се определя като достигане на < от 50 копия на ml HIV-1 РНК при всички пациенти, като специално подчертаваме, че това се отнася и за пациентите, вече преминали през няколко терапевтични режима. За сравнение, до неотдавна целта на терапията се дефинираше като намаляване с 1-1,5  $\log_{10}$  за 12-14 седмици на броя на копията HIV-1 РНК. Това е качествено ново постижение и нов голям успех на антиретровирусната терапия.

Когато днес говорим за използване на нови медикаменти и лекарствени комбинации за лечение на HIV инфекцията, разделяме пациентите на 4 основни групи: 1 - нетретирани пациенти с див вирус (без резистентни мутанти); 2 - нетретирани пациенти с предсъществуваща резистентност; 3 - пациенти, вече третирани с HAART; 4 - пациенти, третирани с препарати преди въвеждането на HAART. Това разделяне се налага поради

различните опции и прогноза за тези пациенти: при първите две групи има много повече терапевтични възможности, което не се отнася до пациентите от група 3 и 4. Разделянето обаче на пациентите на такива групи налага специфично изпитване на новите лекарствени средства, както и регистрирането им с конкретни препоръки към всяка отделна група. Така например корецепторният антагонист маравирик е регистриран за прилагане само при вече лекувани пациенти с неуспех в лечението и с изрично доказан вирус, използващ като корецептор CCR5. Подобни препоръки се правят за всеки нов антиретровирусен медикамент.

Тъй като не е възможно да се спрем на всички нови и перспективни медикаменти, а за някои от тях току-що споменахме, иска ми се да отделя специално внимание на най-новия клас антиретровирусни препарати – инхибитори на узряването на вируса. Засега техен представител е беривимат – дериват на бетулиновата киселина. Този медикамент не позволява на вирусния GAG полипротеин да се превърне в предшественика на капсидния белтък, който от своя страна да се трансформира в зрял капсиден белтък p24. Протеазните инхибитори предотвратяват тази стъпка чрез свързване с ензима протеаза на HIV-1, но беривиматът взаимодейства с gag-pol протеиновия предшественик, като блокира мястото, където се отцепва зрелият p24. Този механизъм на действие предвещава силно изразен синергизъм на протеазните инхибитори и инхибиторите на вирусното узряване.

Ново развитие получават и проблемите на индивидуалната лекарствена резистентност. Тези проблеми имат два главни аспекта: 1 – трансмисия на резистентен HIV-1 по време на началната HIV-1 инфекция, и 2 – селектиране на лекарствената резистентност при пациенти, получаващи лекарства, които потискат репликацията на HIV непълно. Днес се говори за епидемиология на резистентността, тя е сравнително стабилно установена цифра – около 10 %, което означава, че в около 10 % от новозаразените с HIV лица се откриват резистентни вирусни мутанти към един или повече медикаменти. Най-често става въпрос за мутанти, резистентни към нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза. Съществува обаче и множествена резистентност, която се асоциира с трикратно повишен риск от смърт на пациентите. Според досегашните наблюдения такава множествена резистентност се среща при лица, при които терапията е започната с по-малко от 3 медикамента. Не бива да се забравя, че освен установимите с тестовете за резистентност мутанти се наблюдават често и естествено съществуващи резистентни минорни варианти, които сериозно повишават риска от неуспех на терапията. Засега такива минорни варианти се откриват чрез използването на алел-специфична полимеразноверижна реакция (ASPCR). В основата ѝ лежи използването на селективни праймери за PCR, които могат да дискриминират между секвенциите на дивия и мутантния тип в определен нуклеотид на вирусния геном. ASPCR може да определя присъстващи варианти, дори и в концентрация 0,01 % от вирусната популация. Всичко казано дотук ще обогатява епидемиологията на лекарствената резистентност с оглед правилното и навременно третиране и мониториране на пациентите с HIV.

Настъпиха изменения и в съвременните стратегии за начало на терапията, отразени в нови методични указания. Последното актуализирано ръководство на US Department of Health and Human Services предлага терапията да се започва при всички лица с < 350 CD4+ клетки/ml. Това ръководство препоръчва лечение на бременните, на пациентите с HIV-асоциирана нефропатия, лицата с двойна инфекция HIV + хепатит В (HBV), независимо от броя на CD4. Следователно за разлика от предишните последното указание не прави разлика между специфични групи пациенти, при които не се препоръчва терапия. Напротив, то препоръчва като оптимално време за начална терапия именно показателят < 350 CD4+ клетки/ml, без да се категоризират специфични групи.

Като че ли се очертава препоръката за възможно по-ранно стартиране на антиретровирусната терапия, тъй като то би гарантирало по-бързо възстановяване на функциите на имунната система и по-бързо достигане до целта - неопределим вирусен товар.

Специално внимание бе отделено и на удължената преживяемост, респ. остаряването на лицата, прилагали дългогодишна HAART. Обръща се внимание на повишаване честотата у тях на редица СПИН-недефиниращи тумори - такива са рак на белия дроб, Ходжкинова болест, различни видове рак в областта на главата и шията, причинени от човешки папиломни вируси. За разлика от СПИН-дефинираните карциноми - сарком на Капоши, неходжкинов лимфом и инвазивен рак на шийката на матката - тези СПИН-недефиниращи тумори се срещат значително по-често (до 10 пъти) именно при HIV заразени лица, които са на HAART. Това показва, че колкото и HAART да възстановява имунната система, това не е достатъчно, за да възстанови напълно функциите на имунната система и респективно, да потисне възникването на нови туморни образувания. За тези нови факти трябва да се говори на всички медицински равнища от ОПЛ до най-високостоящите тесни специалисти, защото с тази патология ще се срещаме все по-често днес, в ерата на HAART.

Друго последствие от терапията на HIV и удължената преживяемост на пациентите на HAART е HIV-асоциираната неврокогнитивна болест (HAND). Тя се среща все по-често, за разлика от описваната деменция преди въвеждането на HAART. HAND може да влоши качеството на живот на лицата на HAART и в този случай вирусният товар в кръвта и ликвора не допринася за определяне на тежестта ѝ. Засега HAND се свързва изключително със съществуващ резервоар на HIV в астроцитите. Този резервоар съдържа латентен вирус, който не възпроизвежда ново вирусно поколение.

Разбира се, на конференцията в Мексико сити отново се повдигна въпросът за бъдещата ваксина срещу HIV. "Стимул" за това бе пълният неуспех на ваксината, конструирана с вектор аденовирус тип 5, експресиращ белтъците на HIV гените gag, pol и nef. Тази ваксина бе изпитана клинично от американските институти по здравеопазване (NIH) и фирмата Merck. Резултатите от изпитанието (известно като STEP) се очакваха с голям интерес, но то бе прекратено през месец септември 2007 г., след като бе доказано, че ваксината няма протективно действие и не редуцира вирусния товар. Освен това бе показано, че лицата, участващи в клиничното изпитание, с предсъществуващ естествено придобит имунитет към аденовирус тип 5 и необрязани, всъщност са показали повишен риск за инфекция с HIV след прилагане на ваксината в сравнение с плацебо-групата. Огромните средства, похарчени за това клинично изпитание, повдигнаха въпроса може ли изобщо да се получи ваксина срещу HIV (имаше интересни противоречиви становища), както и накъде да се върви след този неуспех. Изводът е, че има още редица неясноти около същността на имунния отговор, към които трябва да се обърнем и да ги изучим, преди да започнем нов скъп експеримент за изпитване на ваксини срещу HIV. Въпреки това днес съществуват 23 кандидат-ваксини, които се намират на различни етапи на клинични изпитания. Използват се различни вирусни вектори (аденовирус 6, аденовирус 35, аденовирус 26), покс вирус, ДНК вектори и различни вирусни белтъци като имуногени. Международната инициатива за създаване на ваксина срещу СПИН (IAVI) продължава активно работата си и бъдещето ще покаже нейната ефективност.

На конференцията се дискутираха и редица въпроси от икономически характер с отношение към глобалната епидемия. Заслужава ли проблемът HIV/СПИН изключително специалните и огромни ресурси в сравнение с ресурсите, отделяни за останалите здравни проблеми, сериозното политическо ангажиране на всички нива, при положение че смъртността от HIV/СПИН на практика съставлява 4% в сравнение със смъртността от всички останали заболявания. Опасенията бяха, че огромните

допълнителни финансови стимули в редица страни отслабват техните здравни системи, като създават "паралелни" структури и така се създава една чудовищна двуглава здравна структура, единият клон на която се занимава с HIV/СПИН, а другият с всички останали заболявания. Повдигна се и въпросът, дали изобщо е правилен подходът за финансиране на базата на една инфекция, а не на цялата здравна система. Отпорът бе даден от "Лекари без граници" и от дългогодишни ръководители на Международното общество срещу СПИН. Бе подчертано, че финансирането на борбата срещу СПИН на практика подпомага, а не подкопава съществуващите системи на здравеопазване, тъй като около HIV/СПИН се финансират и борбата с туберкулозата, лечението на различни вирусни и бактериални инфекции, майчиното и детското здравеопазване, познаването и лечението на нови паразитози и други подобни. Заключението бе, че съществуващите програми за борба с HIV трябва да се укрепват и разширяват според локалните и националните особености и нужди. На първо място трябва да се издигнат превенцията и здравната промоция като начин на мислене и поведение на цялата здравна система и в крайна сметка на цялото общество.