

ВИЧ-СПИД

УДК: 616.98 : 578.828.6 : 615.281 (575.1)

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-1 СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С НЕДАВНИМ ЗАРАЖЕНИЕМ

Казакова Е.И.¹, Ибадуллаева Н.С.¹, Юлдашев Т.К.²

¹Научно-исследовательский институт Вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г. Ташкент

²Республиканский центр по борьбе со СПИД, г. Ташкент

XULOSA

Tadqiqotning maqsadi. Yaqinda infeksiyani yuqtirgan bemorlarda OIV-1 ning molekulyar- genetik xususiyatlarini o'rganish.

Material va usullar. Infeksiyani yuqtirish davomiyligi bo'yicha tadqiqot o'tkazish uchun 2024 yilda tashhis qo'yilgan OIV-1 bemorlarning 119 ta qon plazmasi namunalari tekshirilgan. Infeksiyani yuqtirish davomiyligi «ДС-ИФА-ВИЧ-АТ-СРОК» diagnostik test to'plami («Diagnostic test systems», Novosibirsk, Rossiya) yordamida aniqlandi. Sekvenslash uchun AmpliSens® HIV-Resist-Seq to'plami (AmpliSens®, Rossiya) qo'llanilgan. Konsensus ketma-ketliklari Deona dasturi yordamida yeg'ilgan. Subtiplarning bioinformatika tahlili REGA onlayn vositasi yordamida amalga oshirildi va muhim mutatsiyalar Stenford universiteti tomonidan ishlab chiqilgan CPR vositasi yordamida tahlil qilindi.

Natijalar. Infeksiyani yuqtirish davomiyligi «erta» bo'lgan bemorlarning 21 ta namunasining genotiplarini tahlil qilinganda A1 subgenotipi va CRF-02_AG rekombinant shaklining taxminan teng taqsimlanishi tendentsiyasi saqlanishi kuzatildi. Shu bilan birga, F1 subtipi va D (19 cpx) rekombinant shaklining alohida holatlari aniqlandi. Dorilarga chidamlilik bilan bog'liq muhim mutatsiyalar aniqlanmadi.

Xulosa. Natijalar OIV tarqalishini nazorat qilish va profilaktika choralari samaradorligini baholashni yaxshilash uchun molekulyar-genetik monitoring muhimligini ta'kidlaydi.

Kalit so'zlar: OIV-1, subtip, sekvenslash.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на конец 2022 года в мире насчитывалось 39 миллионов человек, живущих с ВИЧ-инфекцией [5]. С расширением доступа к современным методам профилактики, диагностики, лечения и ухода за ВИЧ-инфицированными, а также пациентами с оппортунистическими инфекциями, ВИЧ-инфекция из категории смертельно опасных заболеваний постепенно переходит в разряд контролируемых хро-

SUMMARY

The aim of the study. To study the molecular genetic characteristics of HIV-1 among patients with recent infection.

Material and methods. To conduct a study on the remoteness of infection, 119 blood plasma samples from HIV-1 patients diagnosed in 2024 were used. The remoteness of infection was determined using the diagnostic test system «DS-IFA-HIV-AT-SROK» («Diagnostic Systems», Novosibirsk, Russia). For sequencing, the «AmpliSens® HIV-Resist-Seq» kit (AmpliSens®, Russia) was used. The assembly of consensus sequences was collected using the «Deona» software. Bioinformatics analysis of subtypes was performed using the REGA online tool, and significant mutations were analyzed using the CPR tool developed by Stanford University.

Results. Analyzing the genotypes of 21 samples from patients with «early» infection, the tendency toward approximately equal distribution of subgenotype A1 and recombinant form CRF-02_AG was maintained. At the same time, isolated cases of subtype F1 and recombinant form D(19 cpx) were detected. Mutations associated with drug resistance were not detected.

Conclusions. The results highlight the importance of molecular genetic monitoring for controlling the spread of HIV and improving the assessment of the effectiveness of prevention measures.

Keywords: HIV-1, subtype, sequencing.

нических болезней. Это стало возможным благодаря достижениям в антиретровирусной терапии (АРТ), позволяющим ВИЧ-инфицированным вести долгую и здоровую жизнь. В ответ на глобальный вызов ВИЧ-эпидемии, ВОЗ, Глобальный фонд и ЮНЭЙДС разработали стратегию 95-95-95, направленную на ликвидацию эпидемии к 2030 году. Согласно этой стратегии, 95% всех людей, живущих с ВИЧ, должны знать свой статус, 95% из них должны получать

антиретровирусную терапию, а 95% пациентов, находящихся на лечении, должны достичь вирусной супрессии, что снизит риск дальнейшей передачи инфекции и улучшит клинические исходы [9]. В 2022 году глобальные показатели составили 86%, 89% и 93% соответственно.

Однако, несмотря на значительные успехи в области диагностики и терапии ВИЧ-инфекции, изучение молекулярно-генетических особенностей вируса продолжает играть ключевую роль в совершенствовании методов профилактики и разработке диагностических тест-систем. Особое внимание заслуживает анализ молекулярно-генетических характеристик вируса среди пациентов с недавно зарегистрированным заражением. В таких случаях важно не только исследовать генетическую вариабельность вируса, но и его способности к мутациям и адаптации, что влияет на эффективность проводимой терапии и распространение вируса. Глубокое понимание молекулярно-генетической картины ВИЧ-1 среди недавно инфицированных пациентов способствует разработке более точных и эффективных методов борьбы с инфекцией и улучшению эпидемиологической ситуации.

Выявление случаев раннего инфицирования ВИЧ может стать важным дополнением к основным эпидемиологическим параметрам, таким как заболеваемость и пораженность. Этот показатель позволит более точно и оперативно оценивать скорость распространения эпидемии по сравнению с традиционными используемыми индикаторами. Полученные данные могут быть использованы в качестве критерия для оценки эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий, проводимых на территории страны.

Для оценки динамики инфекционного процесса важным является не только общее количество инфицированных пациентов или показатели распространенности и пораженности населения, но и число новых случаев заражения в определенный период времени [2]. Как показано в исследованиях J. Eaton и T. Hallett [3], динамика инцидентов не всегда коррелирует с показателями распространенности ВИЧ-инфекции среди населения. В дополнение к этому, молекулярно-генетический мониторинг в системе эпидемиологического надзора, включающий исследование на давность заражения, может предоставить возможность перейти от филогенетического анализа субтипов и резистентных штаммов ВИЧ [1] к более детализированному филодинамическим исследованиям [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить молекулярно-генетические характеристики ВИЧ-1 среди пациентов с недавним заражением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования на давность заражения были использованы 119 образцов плазмы крови от пациентов с ВИЧ-1 с диагнозом, установ-

ленным в 2024 году. Для определения давности заражения использовали диагностическую тест-систему «ДС-ИФА-ВИЧ-АТ-СРОК» («Диагностические системы», Новосибирск, Россия) предназначенная для определения вероятных сроков заражения вирусом иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1) и ВИЧ-1 группы О в сыворотке (плазме) крови человека. Исследование образцов сывороток/плазмы крови с использованием данной тест-системы позволяет с высокой вероятностью классифицировать давность инфицирования на 2 категории: до 9 месяцев и после 9 месяцев от момента заражения. Для проведения секвенирования по методу Сэнгера образцов с установленным результатом «раннее заражение» использовался набор, предназначенный для выявления мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ для генов протеазы и обратной ревертазы «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq» (АмплиСенс®, Россия) согласно инструкции производителя. Секвенирование проводилось на приборе Applied Biosystems 3500 с использованием стандартного протокола. Для сборки консенсусных последовательностей использовали ПО «Деона». Биоинформатический анализ субтипов проводился с использованием онлайн инструмента REGA, для анализа значимых мутаций использовался инструмент CPR разработанный Стэнфордским Университетом.

Секвенирование проводилось в отделе секвенирования генома вируса и человека НИИ Вирусологии. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием t-критерия Стьюдента и точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение 2024 года на базе Республиканского Центра по борьбе со СПИД были собраны 119 образцов плазмы крови от АРВТ-наивных пациентов. По результатам исследования давности заражения среди 119 обследованных лиц у 17,6% было определено как «раннее» заражение или срок от момента инфицирования менее 9 месяцев (21 случай), в то время как у 82,4% - «позднее» заражение или срок от момента заражения более 9 месяцев (98 случаев). Секвенирование генов протеазы и обратной транскриптазы по методу Сэнгера было проведено в 21 образце с «ранним» заражением. Были получены консенсусы удовлетворительного качества длиной от 636 до 1296 п.о. Далее был проведен биоинформатический анализ данных секвенирования генов протеазы и обратной ревертазы который позволил определить субтип ВИЧ-1 и оценить наличие мутаций лекарственной устойчивости.

По результатам анализа субтипов при помощи онлайн инструмента REGA преимущественно были выявлены субтип ВИЧ-1 A1 и циркулирующая рекомбинантная форма CRF-02_AG, преобладающие в нашем регионе [7] (рис.1)

В четырех случаях не удалось определить генотип ВИЧ-1 при помощи используемого инструмента. Это может быть связано как с качеством полученного

консенсуса, так и с его длинной или молекулярно-генетическими характеристиками, такими как рекомбинация. В таких случаях для определения генотипа

требуется дополнительное проведение секвенирования области генов Env и Gag.

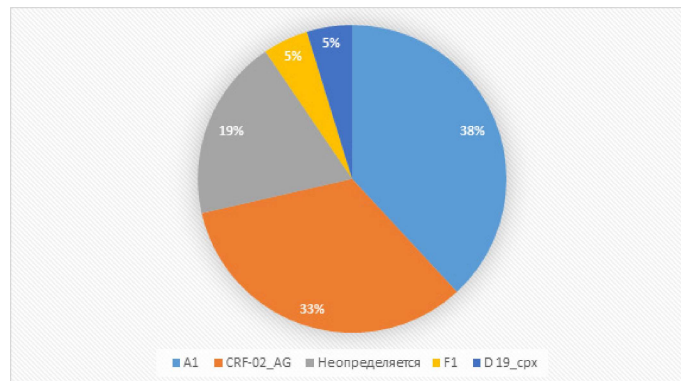


Рис. 1. Распределение генотипов.

В одном случае был выявлен образец субгенотипа F1, который широко выявляется в мире, но в единичных случаях [8]. О случаях выявления данного субгенотипа сообщалось в Центральной Африке, Южной Америке (Бразилии) и Европе (Румынии).

Также в одном случае была выявлена рекомби-

нантная форма субтипа D (19_crx), о случаях которого сообщалось на Кубе и случаи которого были ассоциированы с быстрым прогрессом ВИЧ-инфекции в стадию СПИД [6]. На рисунке 2 показан рекомбинантный профиль данного образца.

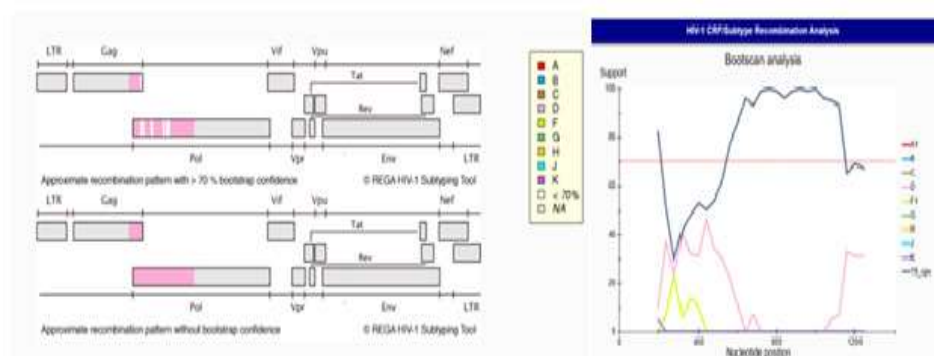


Рис. 2. Анализ рекомбинации субтипа D (19_crx).

Проведенный анализ субтипов был необходим, в том числе и для оценки мутаций лекарственной устойчивости, которые могут различаться в зависимости от генотипа. Для проведения анализа мутаций лекарственной устойчивости был использован инструмент CPR разработанный Стэнфордским Университетом. Однако в 21 исследованном образце не было выявлено ни одной SDRM (мутации лекарственной устойчивости, подлежащей мониторингу). Данный результат свидетельствует о том, что уровень трансмиссивной первичной лекарственной устойчивости является нулевым и это хороший прогностический признак для оценки уровня первичной лекарственной устойчивости в целом.

ВЫВОДЫ

В ходе исследования молекулярно-генетических особенностей ВИЧ-1 среди пациентов с недавним заражением было выявлено преобладание субтипа A1 и циркулирующей рекомбинантной формы CRF-02_AG что подтверждает локальные эпидемиологи-

ческие тенденции и характер генетической распространенности вируса продемонстрированные в предыдущих исследованиях. Отсутствие мутаций лекарственной устойчивости выявленное в исследовании показало, что на данный момент уровень первичной трансмиссивной устойчивости к антиретровирусным препаратам в исследуемой группе является нулевым. Результаты исследования подчеркивают важность молекулярно-генетического мониторинга в эпидемиологическом контроле за распространением ВИЧ-инфекции. Включение анализа давности заражения и генетической картины вируса в мониторинг может улучшить прогнозирование эпидемической ситуации, а также помочь в более точной оценке воздействия проводимых профилактических мер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лаповок И.А., Казеннова Е.В., Кандрушин Е.В., Баженов А.И., и др. Сравнительный анализ лабораторных методов дифференциальной диагно-

- стики ранней ВИЧ-инфекции. Вопросы вирусологии. - 2008. - №5. - С.46-49.
2. Опыт использования теста для определения давности заражения в диагностическом алгоритме ВИЧ-инфекции. Инфекция и иммунитет. -2012. - №2(1-2). - С.420.
 3. Eaton J.W., Hallett T.B. Why the proportion of transmission during early-stage HIV infection does not predict the long-term impact of treatment on HIV incidence. Proc. Natl. Acad. Sci. - 2014. - Vol.111(45). - P.16202-16207.
 4. Hattori J., Shiino T., Gatanaga H., Yoshida S., et al. Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: Nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. Antiviral Res. - 2010. -Vol.88 (1). - P.72-79.
 5. <https://www.who.int>
 6. Kouri V., Khouri R., Alemán Y., Abrahantes Y., et al. CRF19_cpx is an Evolutionary fit HIV-1 Variant Strongly Associated With Rapid Progression to AIDS in Cuba. EBioMedicine. 2015. - Vol.2(3). - P.244-254. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.01.015.
 7. Lapovok I.A., Kirichenko A.A., Shlykova A.V., et al. Molecular epidemiological analysis of HIV-1 genetic variants circulating in the countries of Eastern European and Central Asia in 2010-2019. Journal Epidemiology and Infectious Diseases. - 2022. - No.3. - P. 31-40.
 8. Silva GPSA., Oliveira RC., de Souza JSM., Giovanetti M., et al. Tracing the relationship among HIV-1 sub-subtype F1 strains: a phylodynamic perspective. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2023. - Vol.117:e220109. doi: 10.1590/0074-02760220109. PMID: 36700579; PMCID: PMC9870255.
 9. UNAIDS «Глобальная стратегия по СПИДу на 2021-2026 годы». https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-strategy-2021-2026_ru.pdf

УДК: 616.98:178.828.6:612.017-056.43

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ФОНЕ И БЕЗ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Сафиуллин А.И.¹, Папина Е.С.¹, Мирахмедова Н.Н.², Залялиева М.В.²

¹Республиканский центр по борьбе со СПИД,

²Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Мақолада ОИВ билан касалланган ва турли босқичларда бўлган 183 нафар беморларнинг оппортунистик ва бирга кечувчи касалликларнинг таъқиқот натижалари тақдим этилди. Антиретровирус терапия (АРВТ) олган ва АРВТ олмаган 89 нафар болалар (7-14 ёш) ва 94 нафар (22-48 ёш) катта ёшли беморлар клиник-лаборатор текширувдан ўтказилди. АРВ терапия вирус юкламани пасайишига, CD4⁺-лимфоцитлар миқдорини кўпайишига, иммунитетнинг бузилган бўғимларини тикланишига сабаб бўлди. АРВТ олган ва олмаган ва касалликни 3 ва 4 босқичидаги катта ешлик беморларда кўп ҳолатларда тери ва шиллиқ қаватларни (132%), ош-қозон ва ичак трактини (55,3%), бронх-ўпка (42,6%) ва марказий нерв (28,0%) тизимларини хасталаниши кўзатилади. 3 ва 4 босқичидаги болаларда кўп ҳолларда анемия (84%), бронх-ўпка тизимини қайталанувчан инфекцияси (56,9%), тери ва шиллиқ қаватларни шиқастланиши (142,3%) қайд этилди. АРВТ катта ешлик беморларда оппортунистик инфекцияларни 2,2 барабар пасайишига олиб келди, болаларда эса 8,1 барабарга касалланишини пасайтирди.

Калит сўзлар: ОИВ, клиник кўринишлар, ОИВ босқичлари, АРВ терапия, болалар, катталар.

SUMMARY

The article presents the results of studies of opportunistic and concomitant diseases in 183 HIV-infected patients at different stages of the disease. Was conducted clinical and laboratory examination of 89 children (7-14 years old) and 94 adults (22-48 years old) with and without ARVT. ARV therapy contributed to a decrease in viral load, the growth of CD4⁺ lymphocytes, and the restoration of impaired links of immunity. With and without ARVT most often observed in adults at stages 3 and 4 of the disease lesions of the skin and mucous membranes (132%), gastrointestinal tract (55.3%), bronchopulmonary system (42.6%) and central nervous system (28.0%). There were more often reported in children at stages 3 and 4 anemia (84%), recurrent infections of the bronchopulmonary system (56.9%), skin and mucous membrane lesions (142.3%). It has been shown that ARVT helps to reduce opportunistic infections in adults by 2.2 times, and in children by 8.1 times.

Keywords: HIV, clinical manifestations, stages of HIV, ARV therapy, children, adults.