



**Молекулярно-эпидемиологические
особенности современных территориальных
процессов по распространению ВИЧ-инфекции
в России**

*Гашникова Н.М.
ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора,
Кольцово, Новосибирская обл.*

Работа выполнена коллективом исследователей:

Гашникова Н.М.¹, Астахова Е.М.¹, Ивлев В.В.¹, Зырянова Д.П.¹, Гашникова М.П.¹,
Максименко Л.В.¹, Нефедова А.А.¹, Осипова И.П.¹, Исмаилова Т.Н.², Степанова С.А.²,
Чернов А.С.², Москалева Н.З.³, Айкин С.С.³, Булатова Т.Н.³, Ульянова Я.С.⁴, Золотарева
И.В.⁴, Мирджамалова Ф.О.^{1,4}, Скударнов С.Е.⁹, Остапова Т.С.⁹, Ященко С.В.⁹, Абрамов В.А.⁵,
Султанов Л.В.⁶, Калугина Ю.А.⁶, Петрова С.В.⁷, Пунько О.А.⁷, Попков А.В.⁷, Окулова Е.А.⁸,
Назарова О.И.⁸, Тотменин А.В.¹

*1 - ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»
Роспотребнадзора*

*2 - ОБГУЗ «Томский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и другими
инфекционными заболеваниями»*

*3 - ГБУЗ Кемеровской области "Кемеровский областной центр по профилактике и
борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями"*

*4 - ГБУЗ Новосибирской области "Новосибирский областной центр по профилактике и
борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями"*

*5 - ГБУЗ Кемеровской области «Новокузнецкий клинический центр по профилактике и
борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»*

*6 - КГБУЗ «Алтайский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом и
инфекционными заболеваниями»*

7 - ГБУЗ Тюменской области "Центр профилактики и борьбы со СПИД

*8 – ГБУЗ Омской области «Омский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД
и инфекционными заболеваниями"*

9 – КГАУЗ «Красноярский краевой Центр профилактики и борьбы со СПИД»

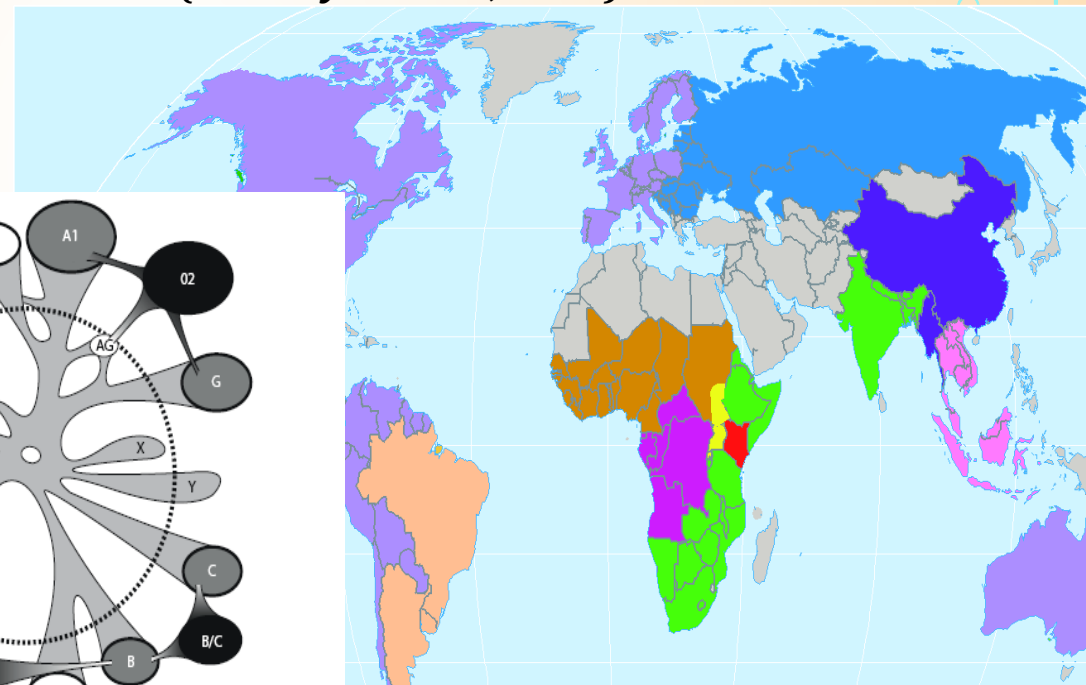
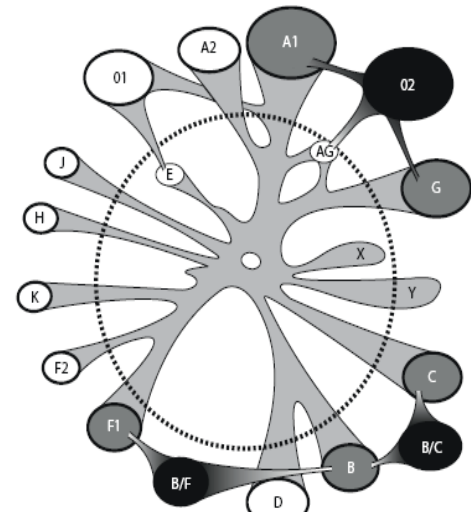
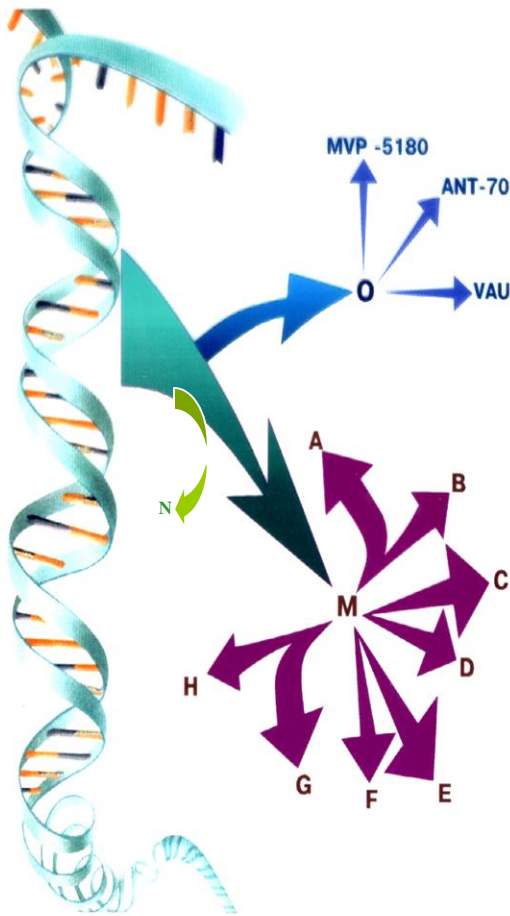
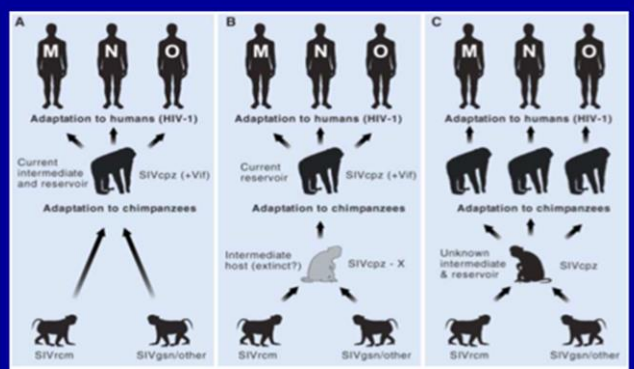
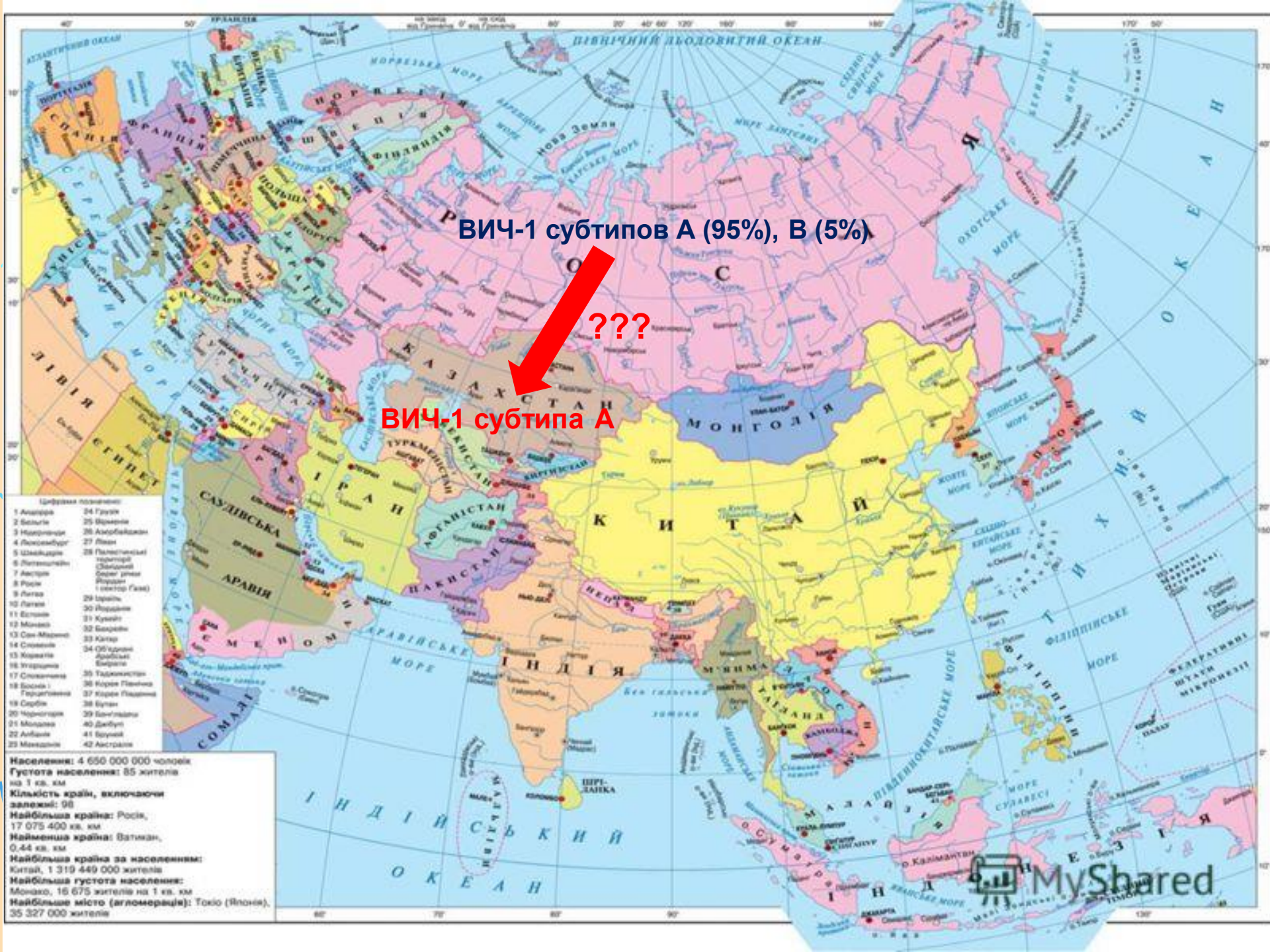


Figure 7 The current HIV-1 epidemic is a mixture of old and contemporary lineages. The dashed circle differentiates old and contemporary sequences. Inside the circle, the old sequences, such as the subtype E clade, may no longer exist in the current epidemic. We can only infer the ancient presence of subtype E based on CRF01_AE, a recombinant between subtype A and E. "Y" represents a hypothetical old strain that is still circulating in the current epidemic, but hasn't been identified. CRF02 is an old recombinant derived from both old and contemporary subtype A and G. BF recombinants in South America and BC in China are new, as their parents are contemporary sequences. The black blobs (recombinants) and grey blobs ("pure" subtypes) are clades investigated in this paper, and white blobs are other HIV-1 clades.

	A		B и CRF01_AE		B, C и BC
	B		CRF02_AG и др.		F, G, H, J, K, CRF01 и др.
	C		A, B и AB		Нет данных
	D		B и BF		

Осуществление молекулярно-генетического анализа ВИЧ, выделенных от лиц, инфицированных в разные периоды времени, на разных территориях и в группах риска, изучение распространения резистентных к АРВП ВИЧ – все эти исследования позволяют описать особенности распространения ВИЧ-инфекции в стране, выявить возможные угрозы развивающегося эпидемического процесса.





ВИЧ-1 субтипов А (95%), В (5%)

???

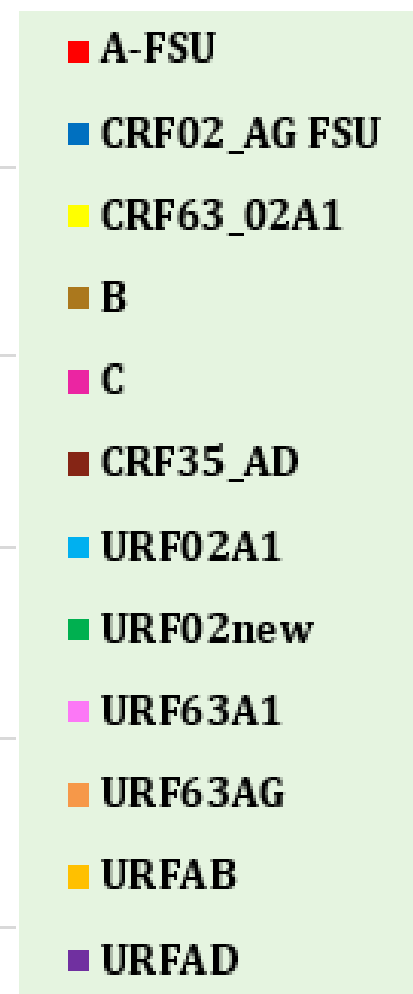
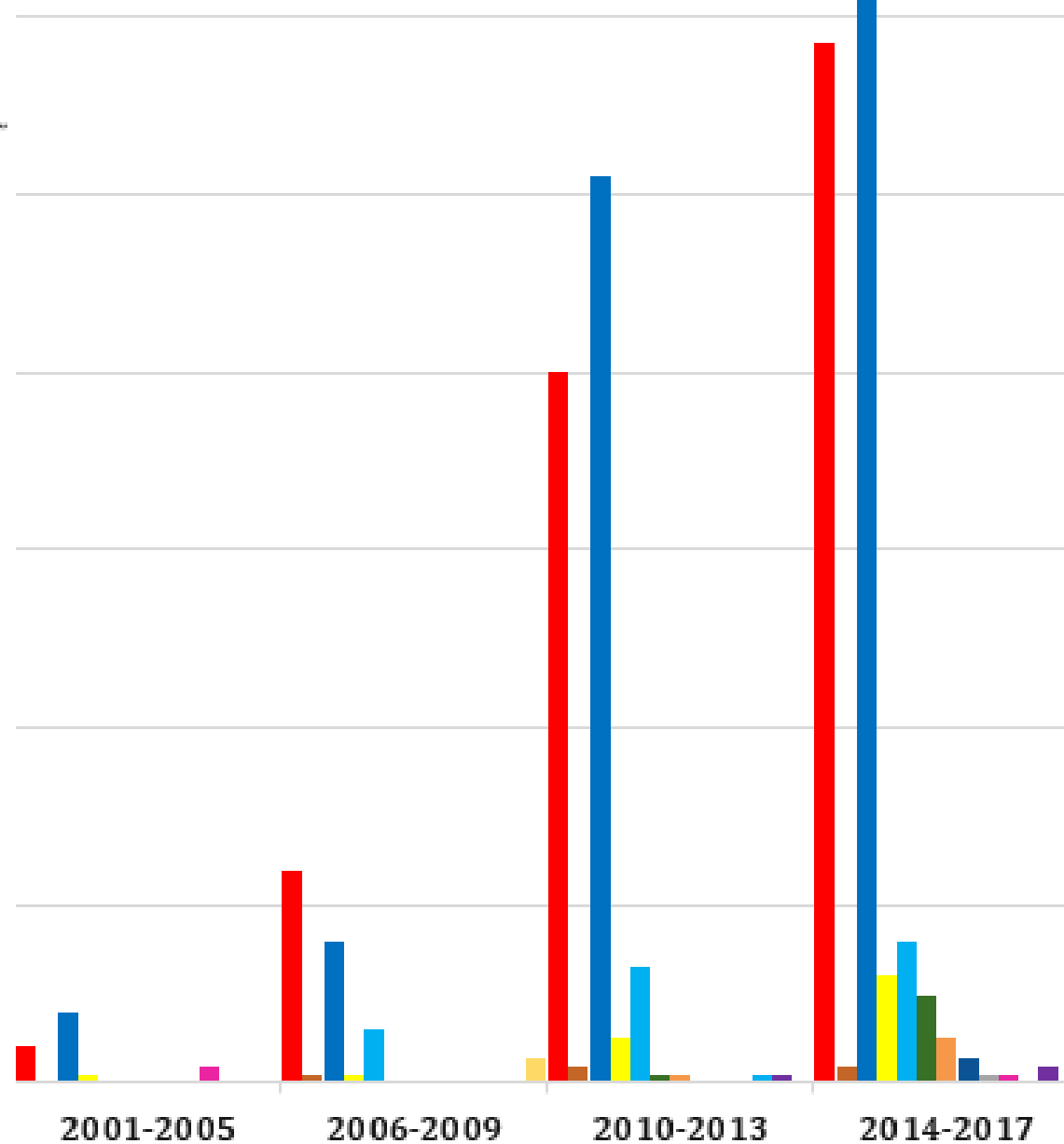
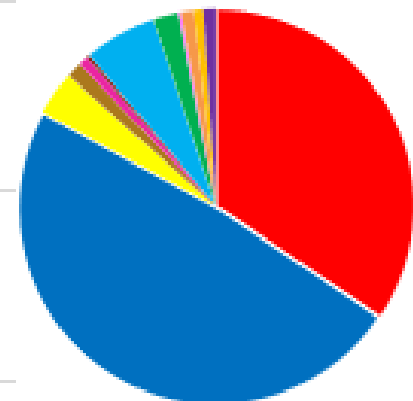
ВИЧ-1 субтипа А

Цифрова позначка:

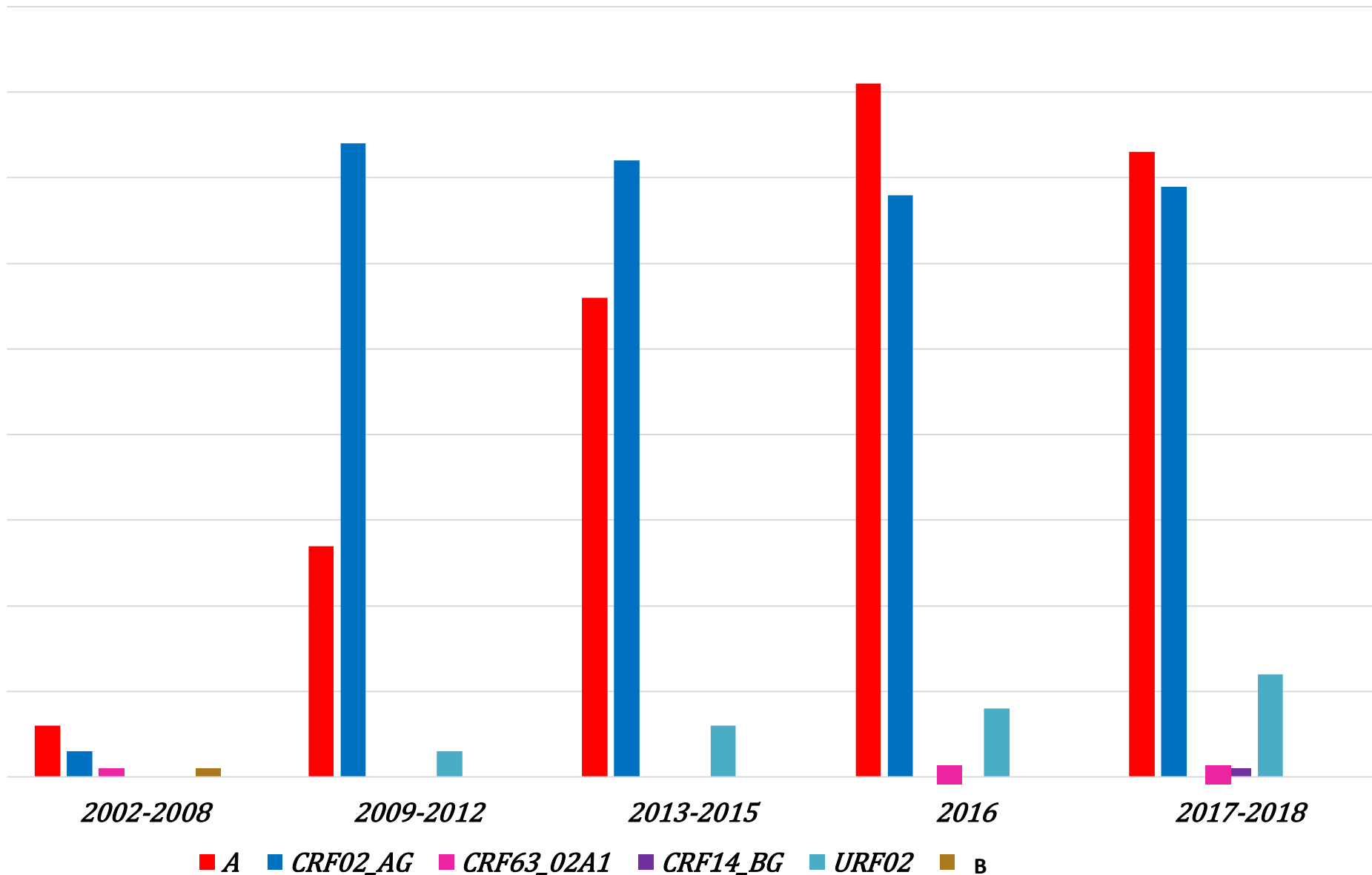
1 Андорра	24 Грузія
2 Бельгія	25 Фінляндія
3 Нідерланди	26 Азербайджан
4 Люксембург	27 Ліан
5 Швейцарія	28 Палестинський територія (Військова)
6 Литва	29 Ізраїль
7 Австрія	30 Росія
8 Росія	31 Кувейт
9 Латвія	32 Бразилія
10 Італія	33 Катар
11 Естонія	34 Об'єднані Арабські Емірати
12 Молдова	35 Таджикистан
13 Сан-Марино	36 Корея Південна
14 Словенія	37 Корея Північна
15 Канада	38 Бутан
16 Угорщина	39 Бангладеш
17 Словаччина	40 Діпур
18 Боснія і Герцеговина	41 Бруней
19 Сербія	42 Австралія
20 Чоргорія	
21 Молдова	
22 Андорра	
23 Монако	

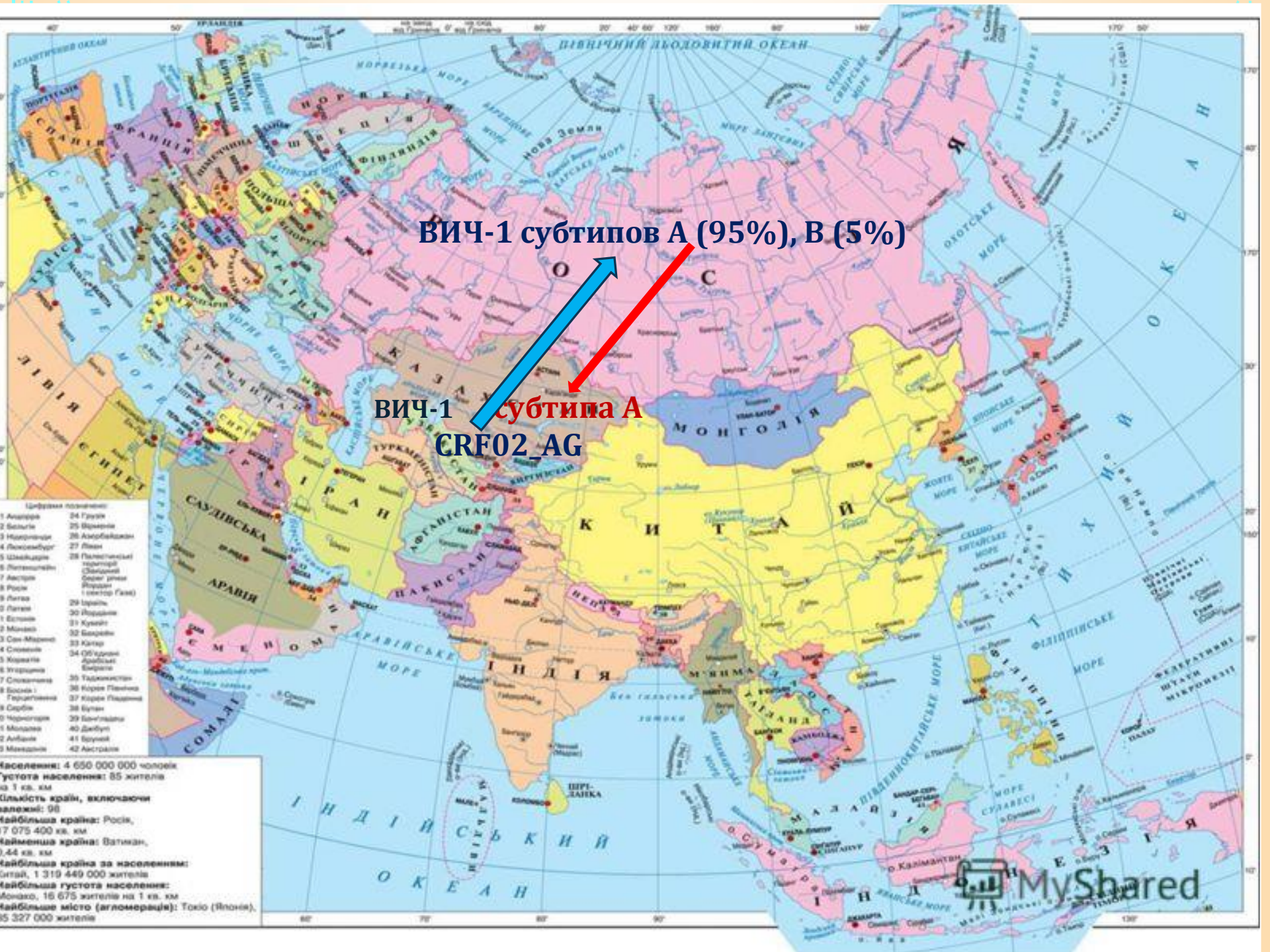
Населення: 4 650 000 000 чоловік
 Густота населення: 85 жителів на 1 кв. км
 Кількість країн, включаючи залежні: 98
 Найбільша країна: Росія, 17 075 400 кв. км
 Найменша країна: Ватикан, 0,44 кв. км
 Найбільша країна за населенням: Китай, 1 319 449 000 жителів
 Найбільша густота населення: Монако, 16 675 жителів на 1 кв. км
 Найбільше місто (агломерація): Токіо (Японія), 35 327 000 жителів

Генетические варианты ВИЧ-1, выделенные на территориях Республики Таджикистан



Распространение геновариантов ВИЧ-1 по годам выявления ВИЧ-инфицированных лиц на территориях Кыргызской Республики





ВИЧ-1 субтипов А (95%), В (5%)

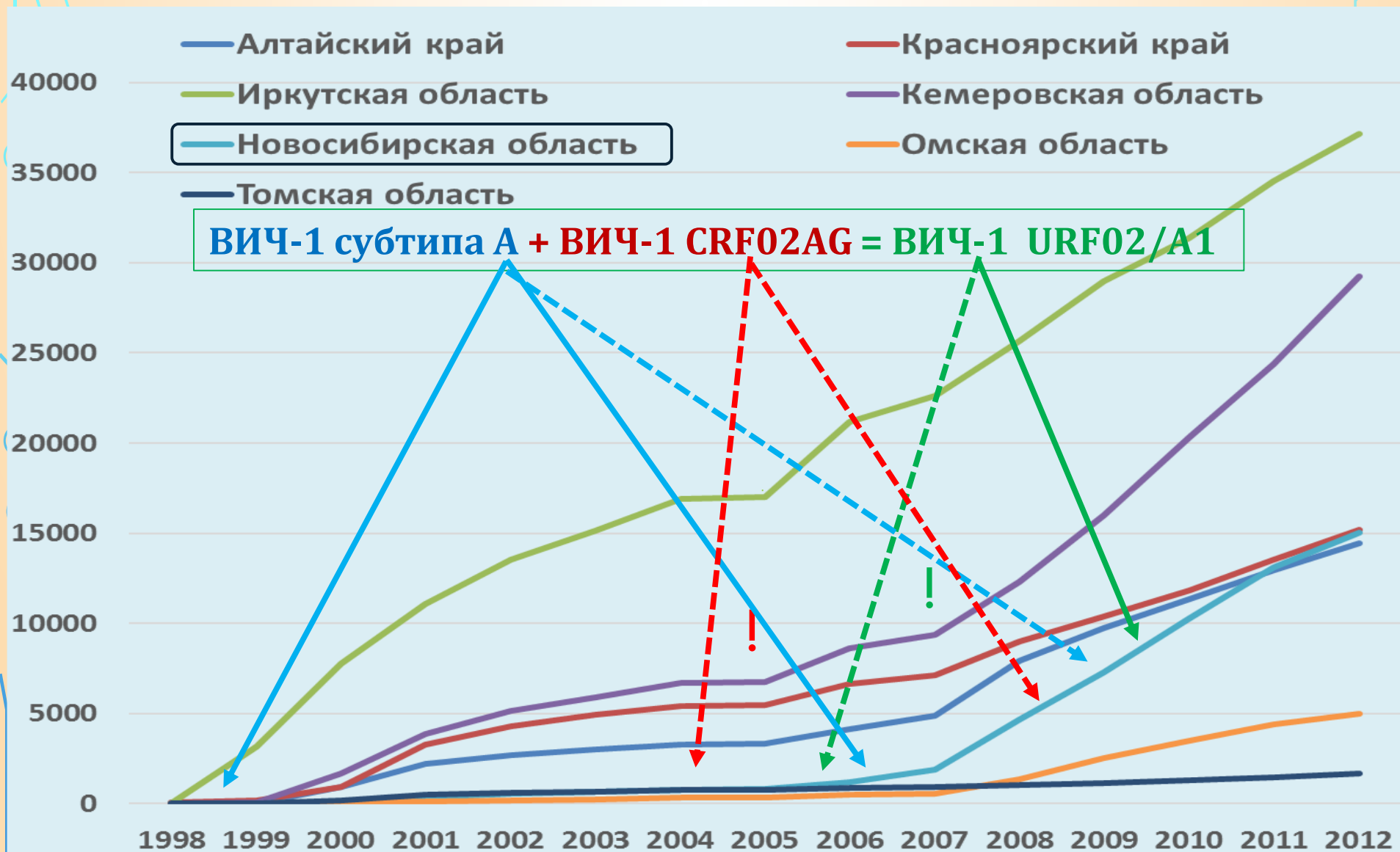
**ВИЧ-1 субтипа А
CRF02_AG**

Цифрами позначено:

1 Антарктида	24 Грузія
2 Бразилія	25 Фінляндія
3 Нідерланди	26 Азербайджан
4 Люксембург	27 Іран
5 Швейцарія	28 Палестинська територія
6 Ліван	29 Ізраїль
7 Австрія	30 Саудівська Аравія
8 Росія	31 Кувейт
9 Латвія	32 Індонезія
10 Естонія	33 Катар
11 Монако	34 Об'єднані Арабські Емірати
12 Сан-Марино	35 Таджикистан
13 Словенія	36 Кувейт
14 Корейська Республіка	37 Кувейт
15 Україна	38 Кувейт
16 Словаччина	39 Бангладеш
17 Боснія і Герцеговина	40 Дубай
18 Сербія	41 Бунаї
19 Чорногорія	42 Австралія
20 Молдова	
21 Андорра	
22 Мексика	

Населення: 4 650 000 000 чоловік
 Густота населення: 85 жителів на 1 кв. км
 Сильність країн, включаючи залежні: 98
 Найбільша країна: Росія, 17 075 400 кв. км
 Найменша країна: Ватикан, 0,44 кв. км
 Найбільша країна за населенням: Китай, 1 319 449 000 жителів
 Найбільша густота населення: Гонконг, 16 675 жителів на 1 кв. км
 Найбільше місто (агломерація): Токіо (Японія), 35 327 000 жителів

СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ



ДОКАЗАНО: *новый ВИЧ-1 CRF63_02A1*
имеет стабильную структуру генома, произошел
в результате рекомбинации геномов среднеазиатского
ВИЧ-1 CRF02_AG и российского субтипа А ВИЧ-1

CRF02_AG ВИЧ-1



Субтип А ВИЧ-1

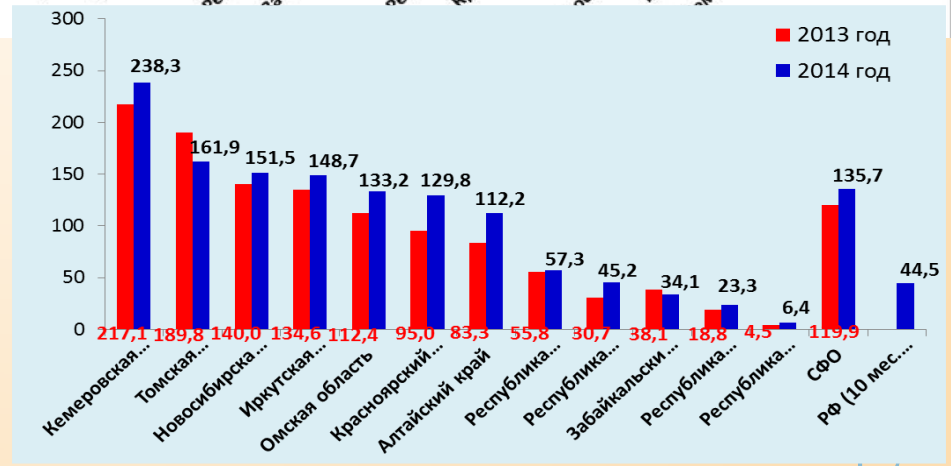
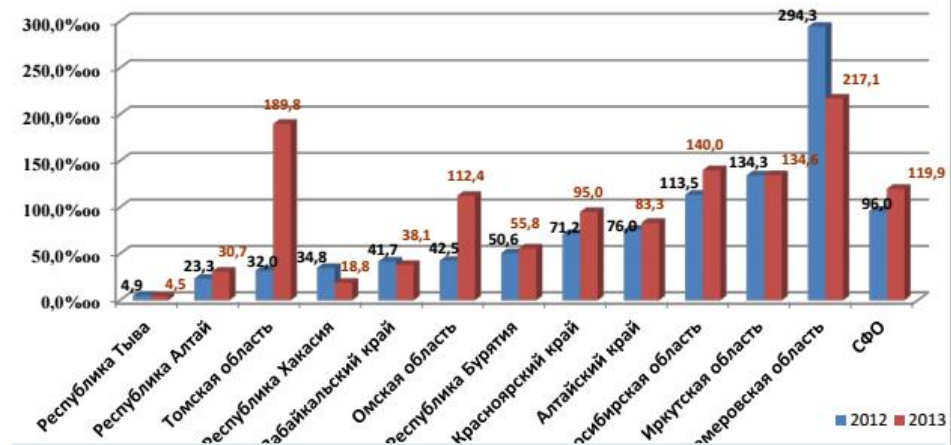
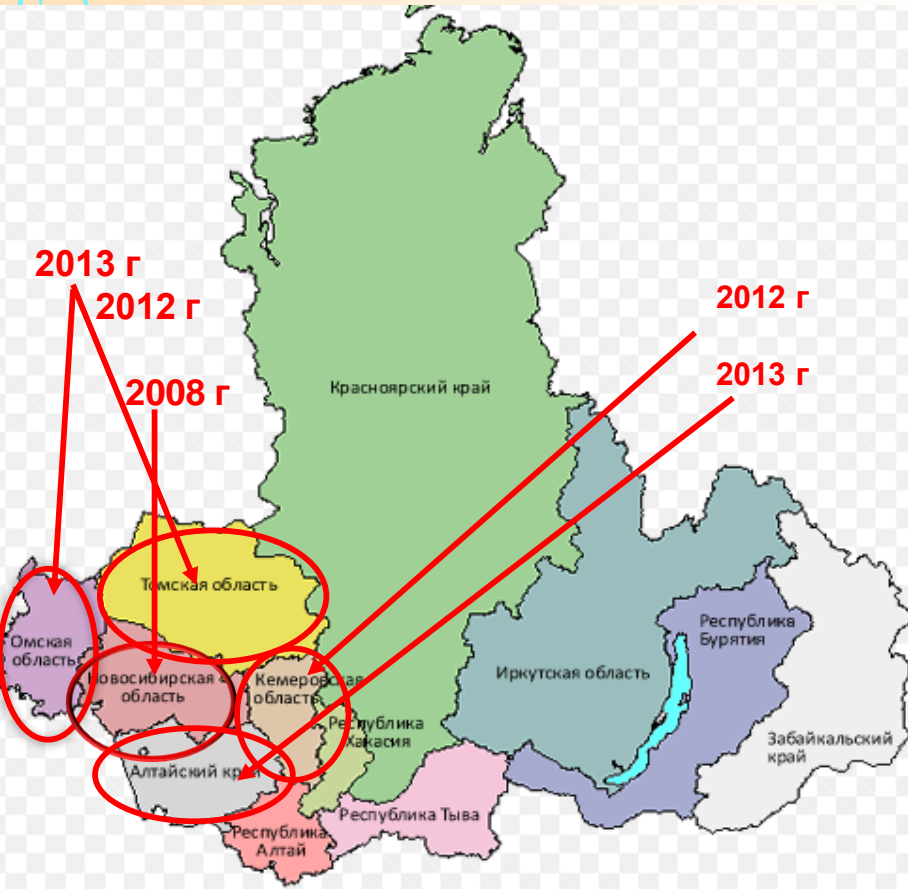


CRF63_02A1 ВИЧ-1



**С 2010 г CRF63_02A1 ВИЧ-1 ВЫЯВЛЯЕТСЯ БОЛЕЕ,
ЧЕМ В 80% НОВЫХ СЛУЧАЕВ ЗАРАЖЕНИЯ ВИЧ В
НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ**

РАСПРОСТРАНЕНИЕ CRF63_02A1 ВИЧ-1 ПРОИСХОДИЛО В ПЕРИОДЫ АКТИВИЗАЦИИ ТЕРРИТОРИАЛЬНЫХ ЭПИДЕМИЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В РЕГИОНАХ СФО В 2008-2014 гг.



С целью исследования циркулирующих ВИЧ-1 в 2014-2018
поводится сбор клинических образцов крови и
клинико-эпидемиологических данных пациентов с учётом:

- Даты постановки диагноза, **обязательно включение в выборку впервые выявленных, недавно инфицированных лиц**
 - Территории проживания/инфицирования
 - Пути инфицирования
 - Принадлежности к группе риска
 - Наличия АРВТ в анамнезе
 - Длительности АРВТ

↓

МОНИТОРИНГ
ЦИРКУЛИРУЮЩИХ
ГЕНОВАРИАНТОВ ВИЧ

↓

МОНИТОРИНГ
ПЕРВИЧНОЙ/ВТОРИЧНОЙ
РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВИЧ-1

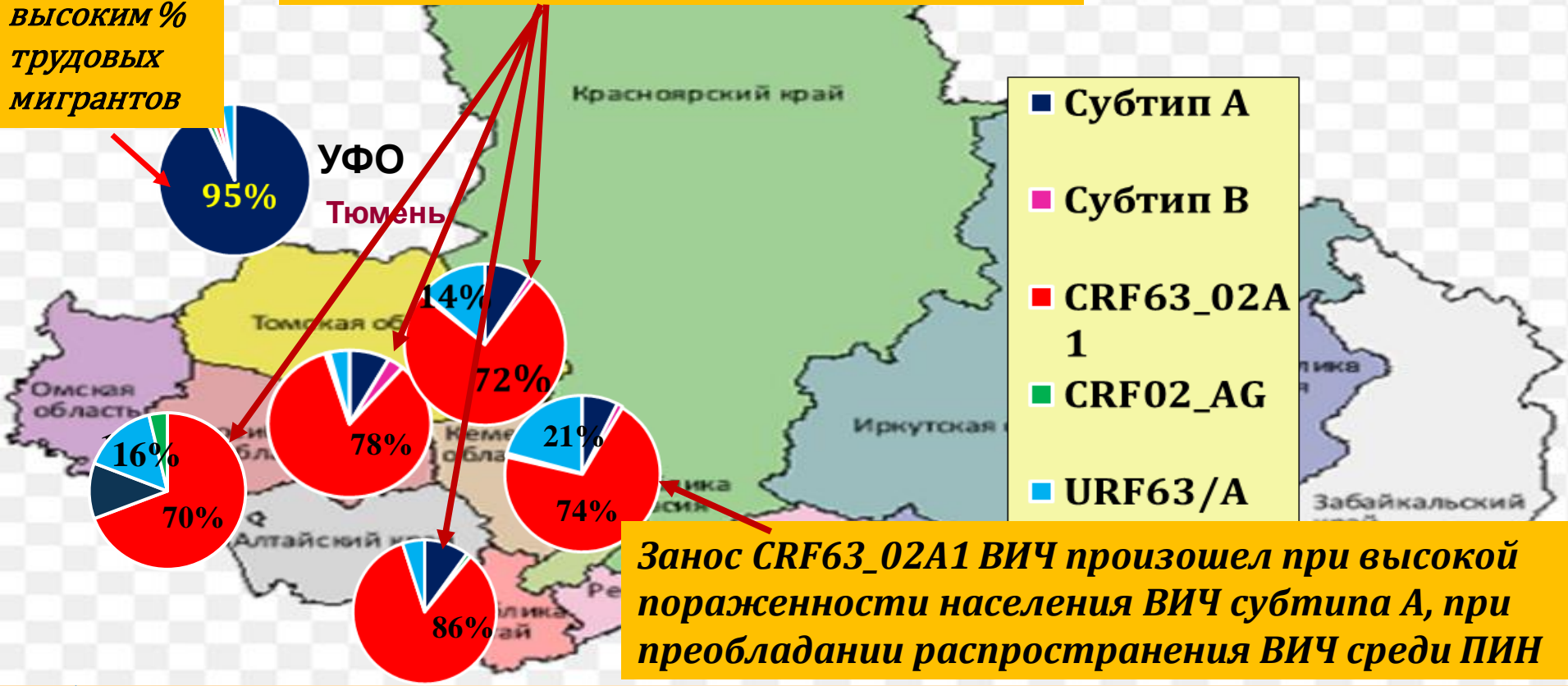
Для выделенных ВИЧ-1 изучены фрагменты генома:

- ✓ области протеазы-ревертазы (PR-RT, 1300-1700 нт.)
- ✓ области интегразы (IN, 960 нт.)
- ✓ области env (630-1700 нт.)

ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ВИЧ-1 СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ СФО С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (2014-2018)

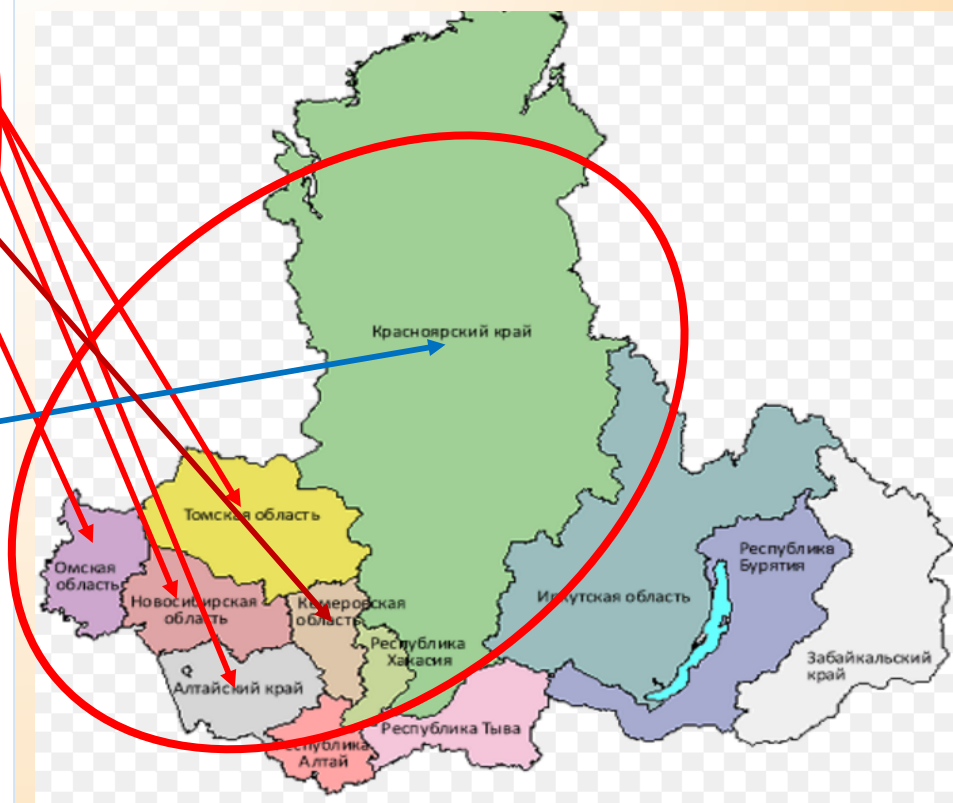
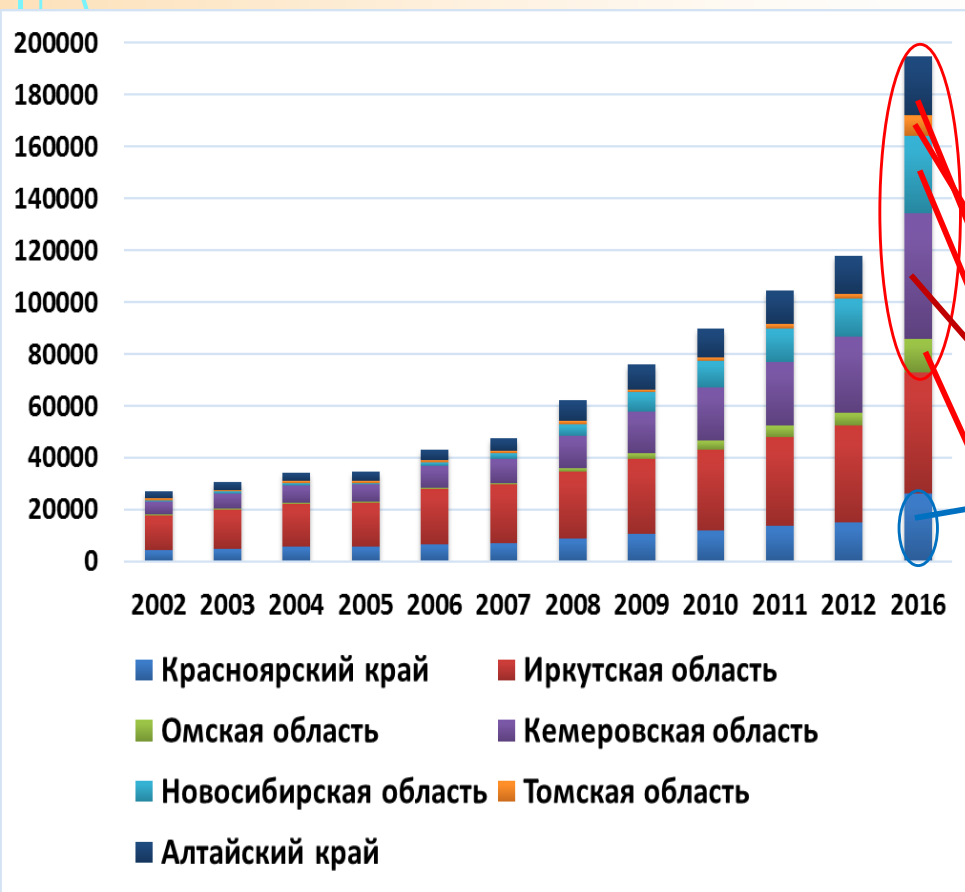
Не исследовано население регионов с высоким % трудовых мигрантов

Возникновение/занос CRF63_02A1 ВИЧ-1 при низкой пораженности населения ВИЧ, распространение ВИЧ среди ПИН

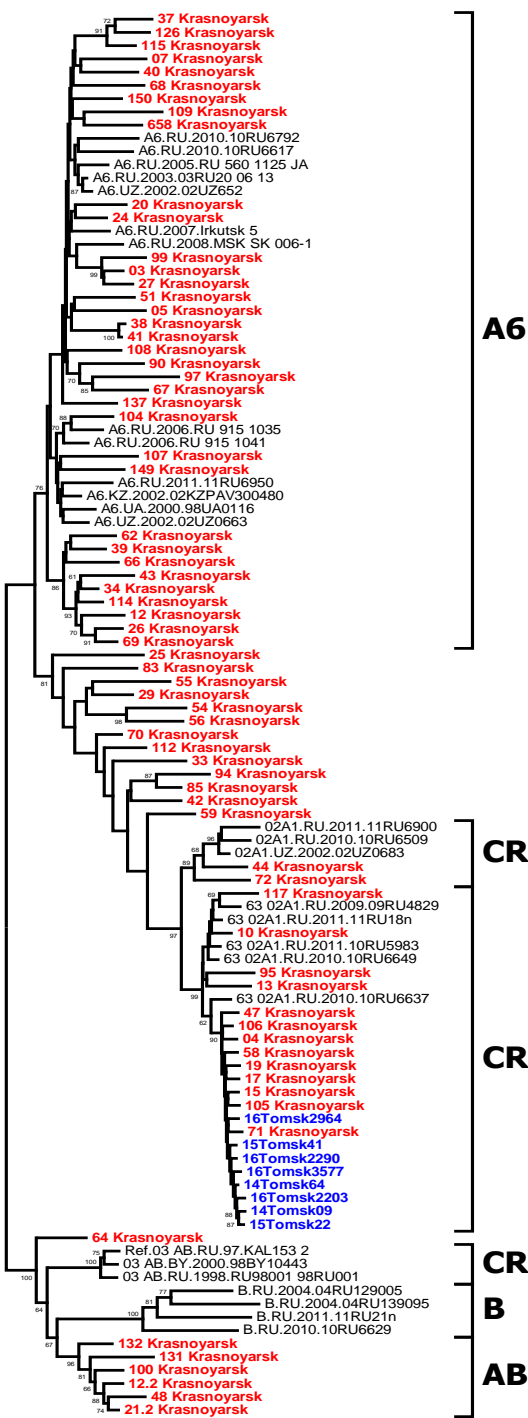


Занос CRF63_02A1 ВИЧ произошел при высокой пораженности населения ВИЧ субтипа А, при преобладании распространения ВИЧ среди ПИН

ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ, ВЫЯВЛЕННЫХ НА ОТДЕЛЬНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ СФО С 2002 ПО 2016 ГОДЫ



Генотипирование ВИЧ-1, выделенных от жителей Красноярского края (n=161)



A6

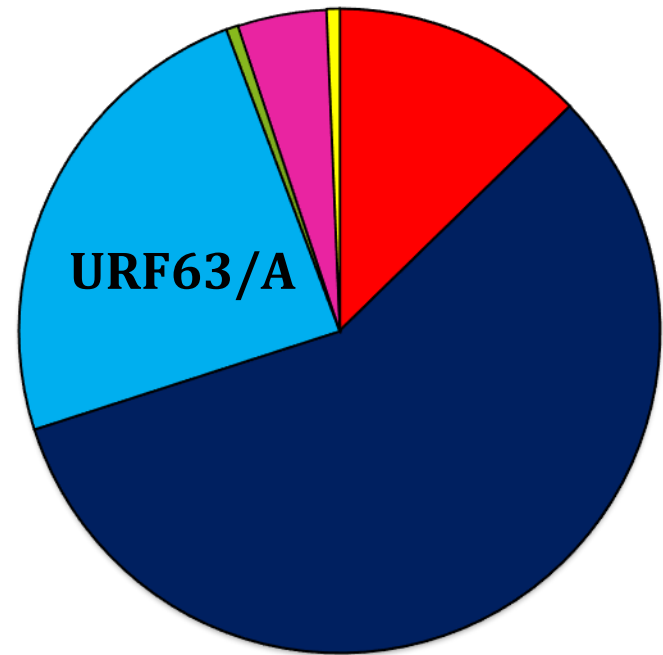
CRF02_A1

CRF63_02A

CRF03_AB

B

AB

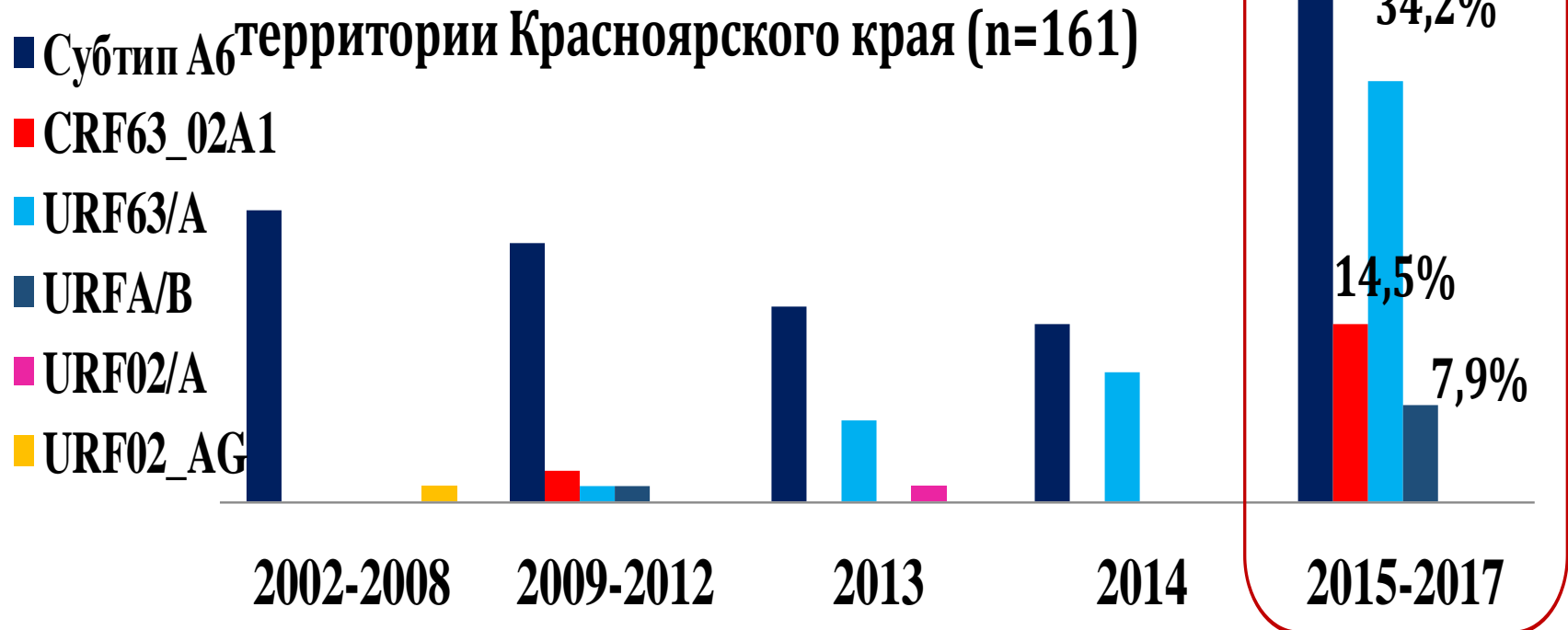


- 63_02A1
- A6
- URF_63/A
- URF_02/A
- URFA/B
- CRF02_AG

Занос CRF63_02A1 ВИЧ-1 произошел при высокой пораженности населения ВИЧ субтипа А, с преобладанием распространения ВИЧ при гетеросексуальных контактах

URF ВИЧ-1 - 42%!!!

Изменения в циркуляции различных вариантов ВИЧ-1 с течением времени на территории Красноярского края (n=161)

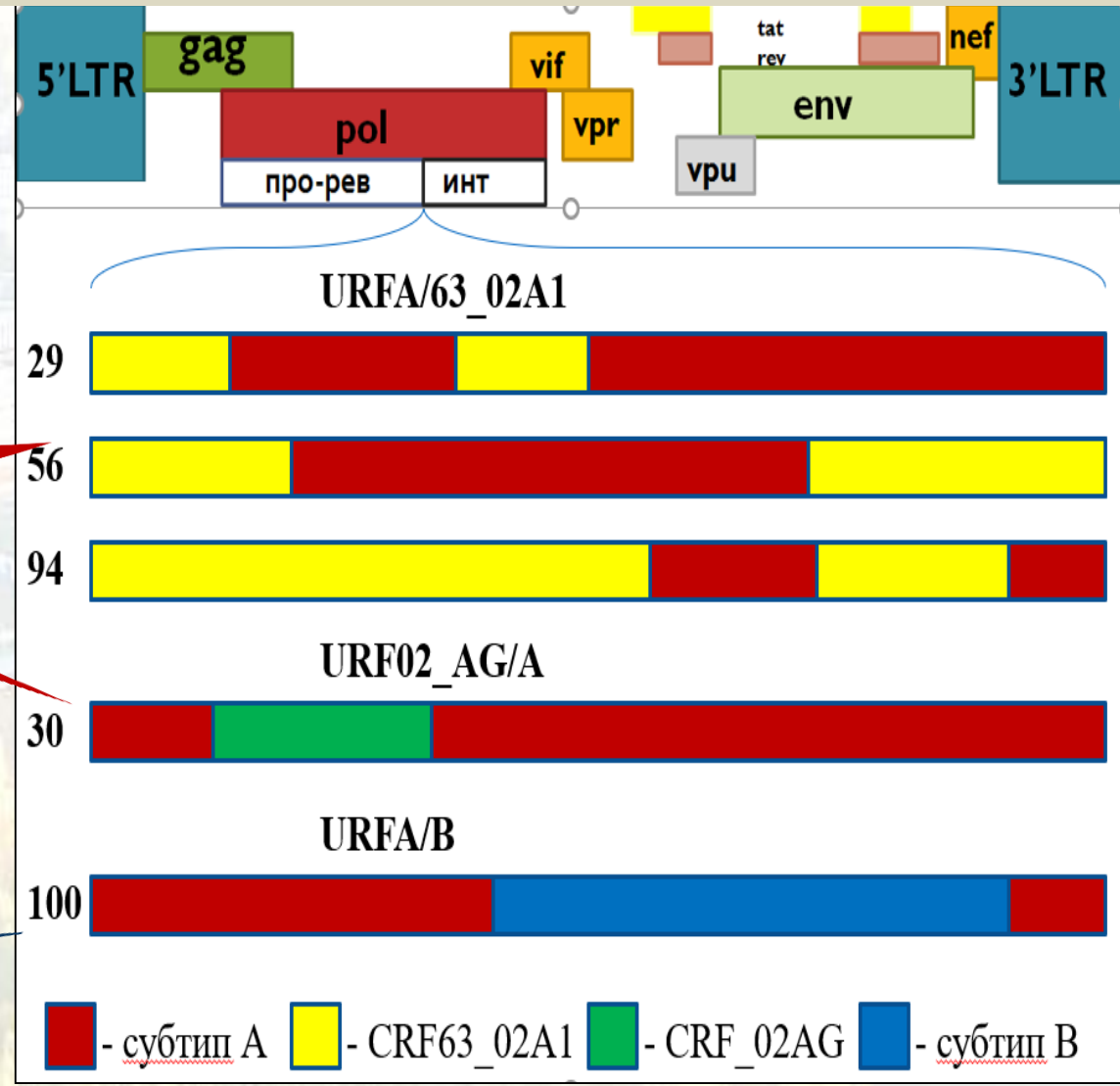
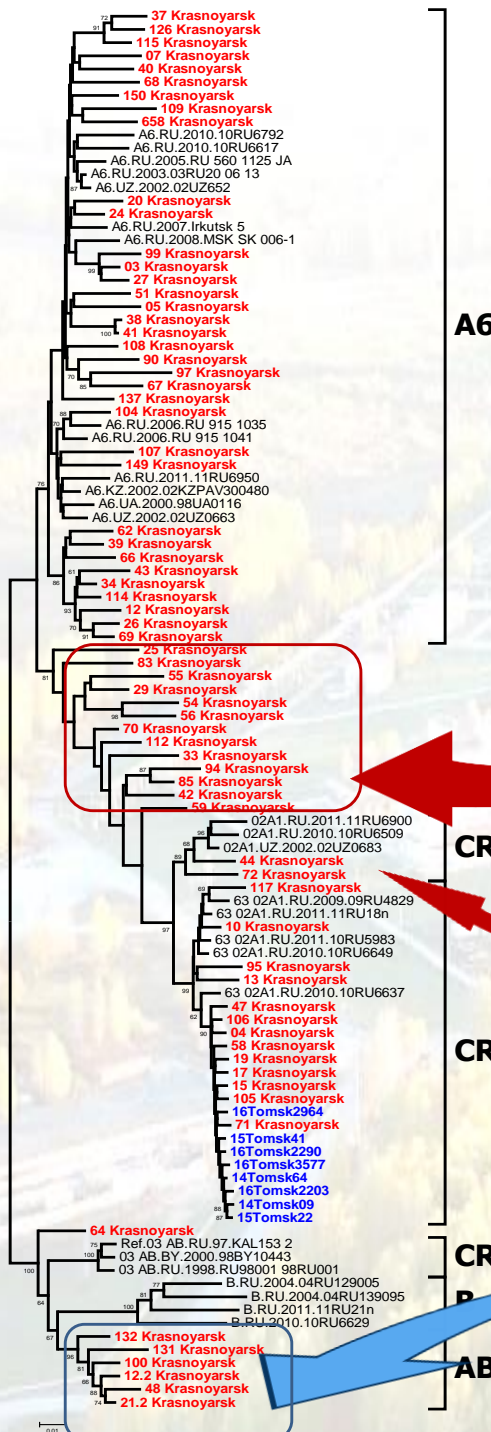


Впервые ВИЧ-1 CRF63_02A1 выявлен в 2010 среди женщин, инфицированных ГС, в 2015 – среди ПИН.

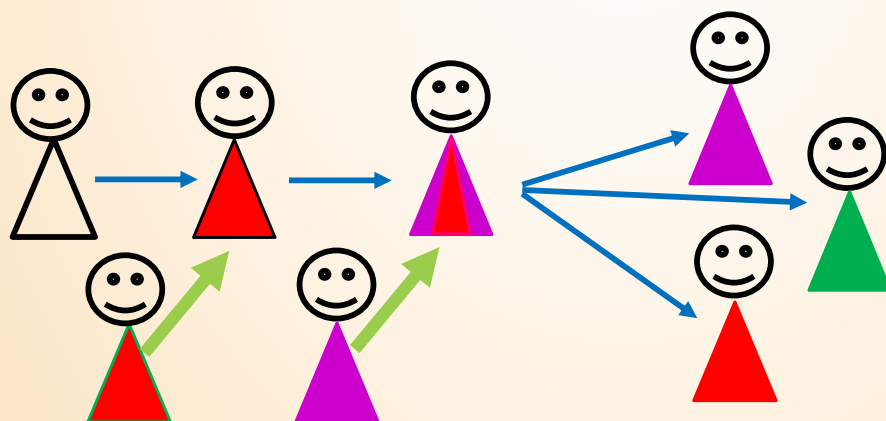
Впервые в России зарегистрирован уникально высокий вклад в увеличение генетического разнообразия циркулирующих ВИЧ-1 рекомбинационной изменчивости вируса: **среди ВИЧ-инфицированных лиц, диагностированных в 2015-2017 гг, в 42,1% случаев обнаружены различные URF ВИЧ-1.**

Описаны новые URF ВИЧ-1, возникающие в результате рекомбинации ВИЧ-1 субтипа А (А6), CRF63_02A1, субтипа В.

Зарегистрировано распространение рекомбинантного ВИЧ А/В – новая CRF ВИЧ-1?



***В РЕЗУЛЬТАТЕ ПОВТОРНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИЧ-1
ВОЗМОЖНО ВОЗНИКНОВЕНИЕ НОВЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ
ВАРИАНТОВ ВИРУСА -***



***УНИКАЛЬНЫХ (URF) ИЛИ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ
(CRF, ШИРОКО РАСПРОСТРАНИВШИХСЯ)
РЕКОМБИНАНТНЫХ ФОРМ ВИЧ-1***

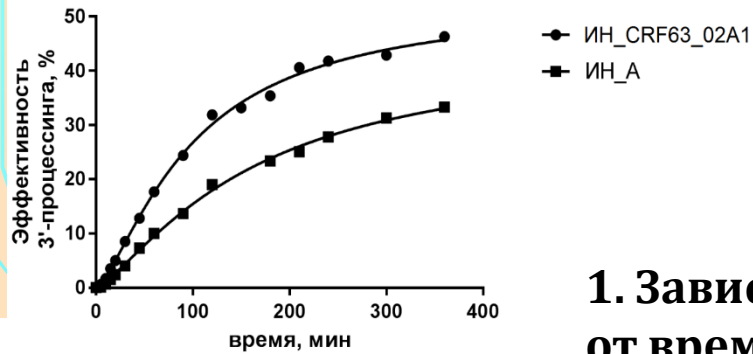
ВЫВОДЫ

➤ В Сибири активно развивается «новая» эпидемия, для которой характерно распространение CRF63_02A1 и новых вариантов ВИЧ, имеющих более сложные геномы, возникшие в результате рекомбинационных событий.

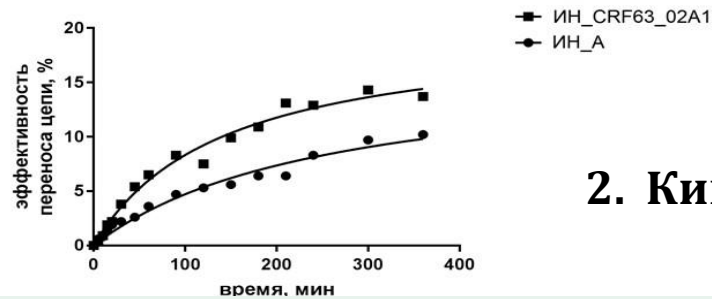
➤ *Территории с высокой заболеваемостью ВИЧ, на которых распространяются разные геноварианты ВИЧ, могут стать потенциальными «очагами» возникновения и распространения новых рекомбинантных ВИЧ-1, поэтому на таких территориях должен периодически осуществляться мониторинг за ВИЧ.*

***ВОЗНИКНОВЕНИЕ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ CRF63_02A1 ВИЧ-1 В РОССИИ –
ПРИМЕР ВЛИЯНИЯ ЗАНОСА ГЕНЕТИЧЕСКИ ОТЛИЧАЮЩЕГОСЯ
ВАРИАНТА ВИЧ-1 (CRF02_AG ВИЧ-1)***

ИССЛЕДОВАНИЕ СУБТИП_СПЕЦИФИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ИНТЕГРАЗЫ СУБТИПА А И CRF63_02A1 ВИЧ-1 (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», Химфак МГУ)



1. Зависимость эффективности реакции 3'-процессинга от времени для ИН_CRF63_02A1 и ИН_A



2. Кинетика переноса цепи для ИН_CRF63_02A1 и ИН_A.

Впервые проведена характеристика каталитической способности интегразы (ИН) генетического варианта ВИЧ-1 CRF63_02_A1, изучено влияние изменений нуклеотидной структуры интегразы на её функциональную активность и на эффективность ингибирования исследованных интеграз вируса перспективными ингибиторами.

Установлено, что ИН_CRF63_02A1 быстрее и эффективнее, чем ИН субтипа А, катализирует реакции 3'-процессинга и переноса цепи.

Высокие скорости обеих реакций обеспечиваются как более быстрым связыванием ДНК-субстрата, так и более высокой каталитической эффективностью, характерными для ИН_CRF63_02A1.

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ВИЧ –
ИНФЕКЦИИ ПО ДАННЫМ ГБУЗ НСО
«ГОРОДСКАЯ ИНФЕКЦИОННАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №1»**

Ульянова Я.С.

Обследование на ВИЧ

ИФА положительный, ИБ отрицательный (сомнительный)

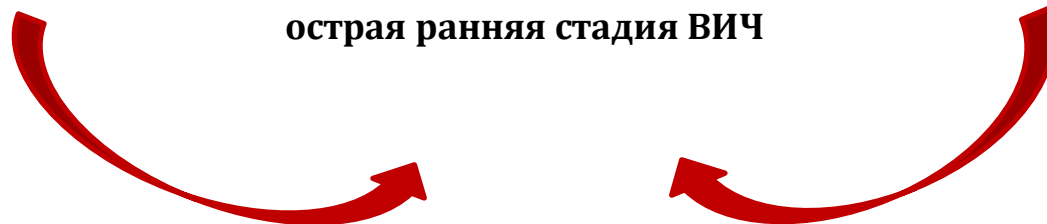
исследование на p24

исследование на РНК ВИЧ методом ПЦР

выявление

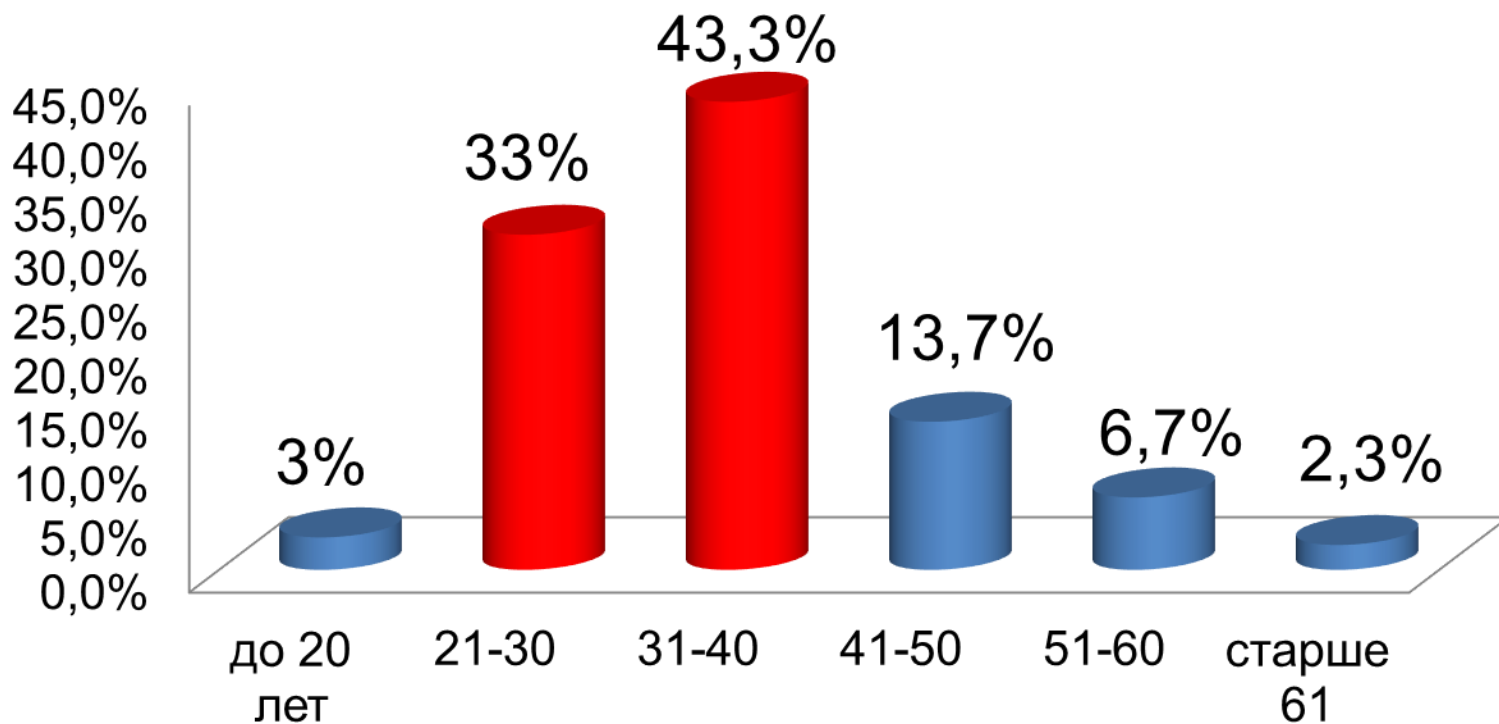
положительный результат

острая ранняя стадия ВИЧ



Характеристика пациентов с острой ВИЧ-инфекцией (n=300)

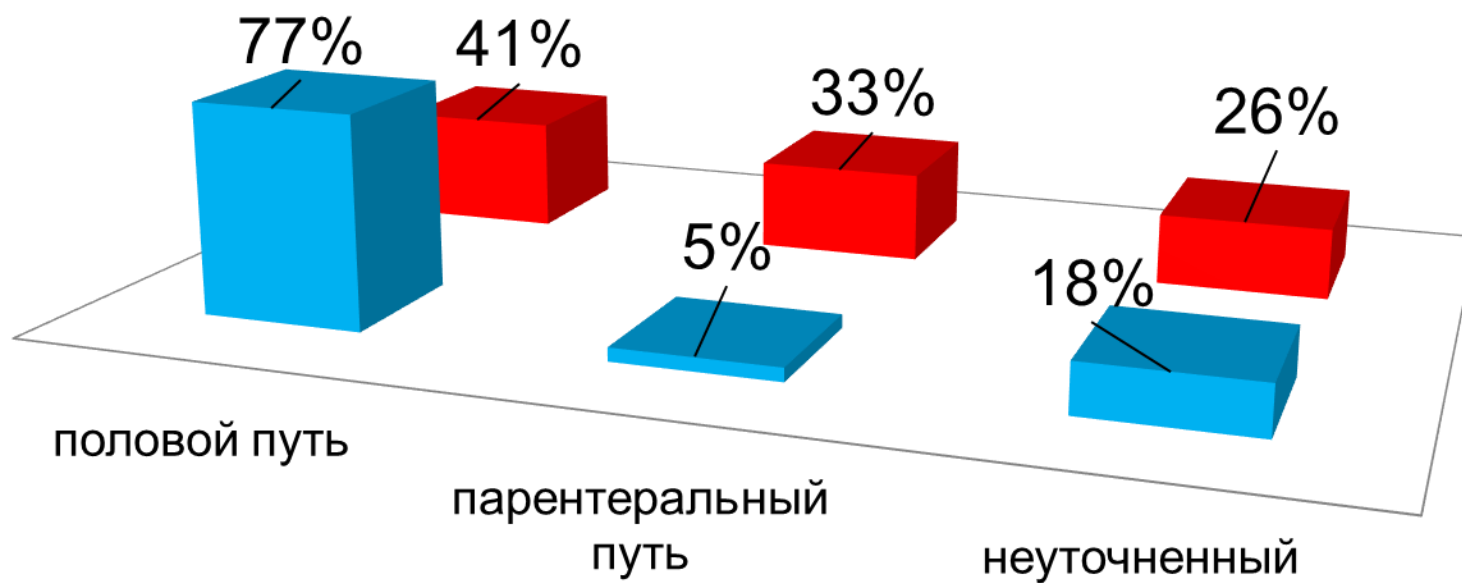
По возрасту



45% - мужчины, 46% - женщины

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

■ Женщины ■ Мужчины

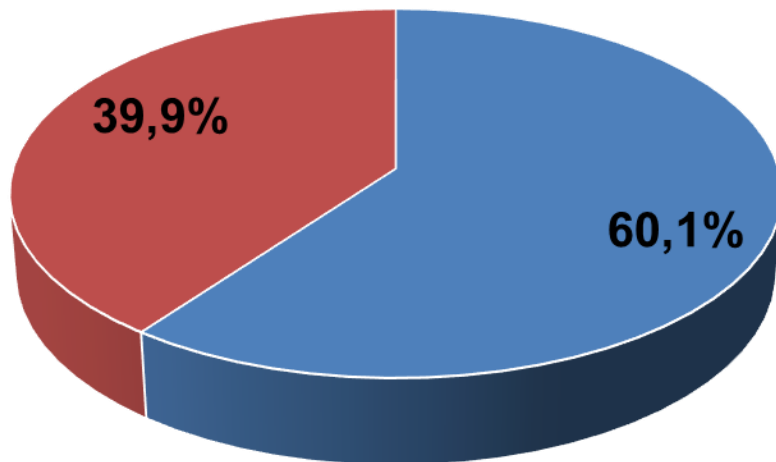


ИНФЕКЦИОННЫЕ МАСКИ ОСТРОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ



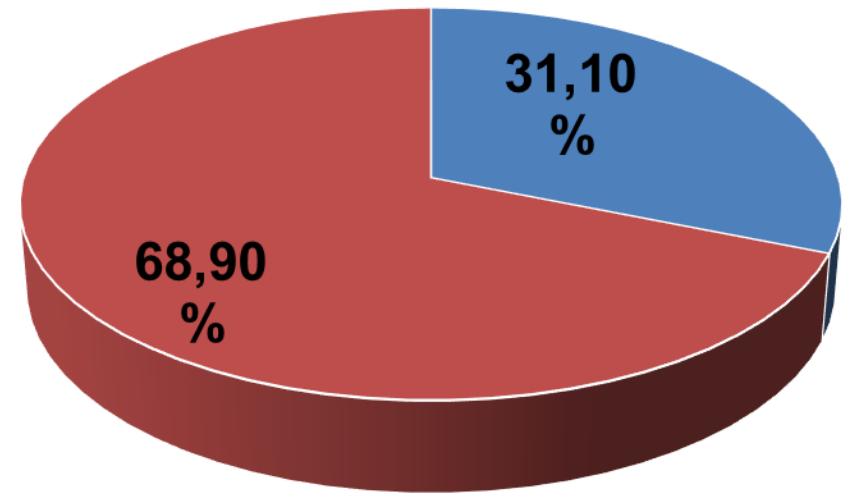
CRF63_02A1

- CD4<350 кл/мл
- CD4>350 кл/мл



Другие генотипы

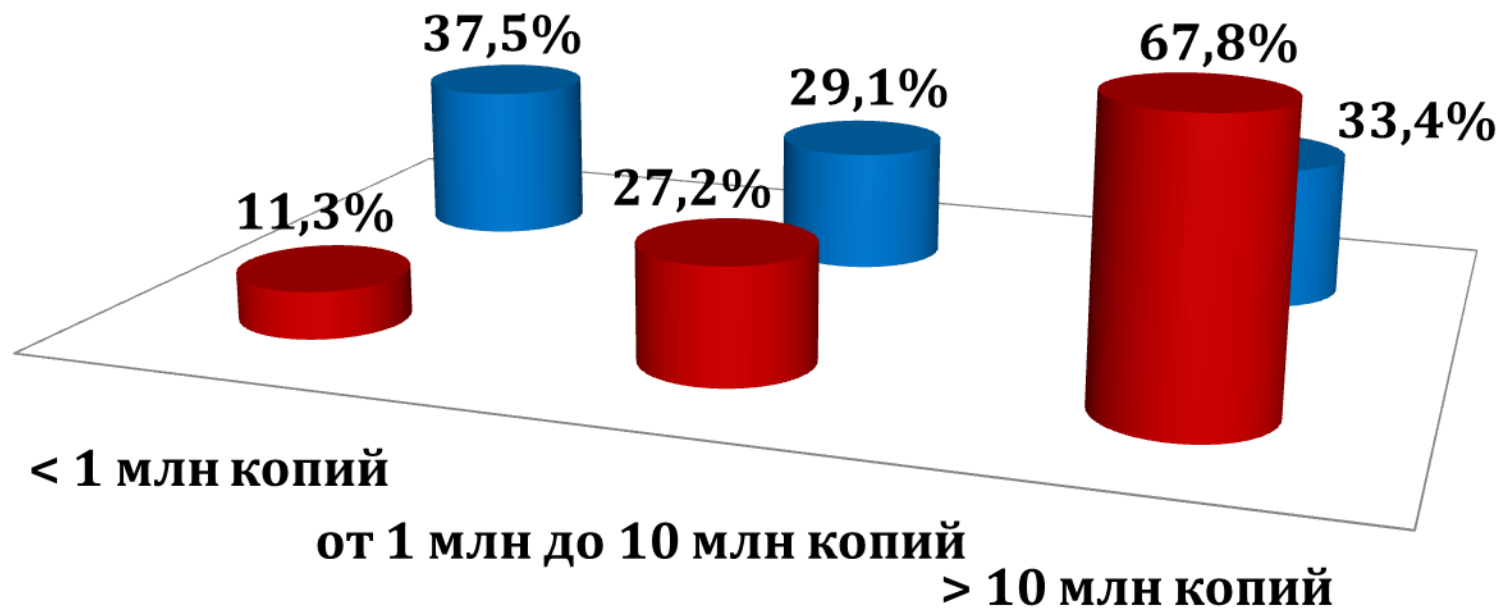
- CD4<350 кл/мл
- CD4>350 кл/мл



Хи-квадрат, достоверность $p < 0,01$

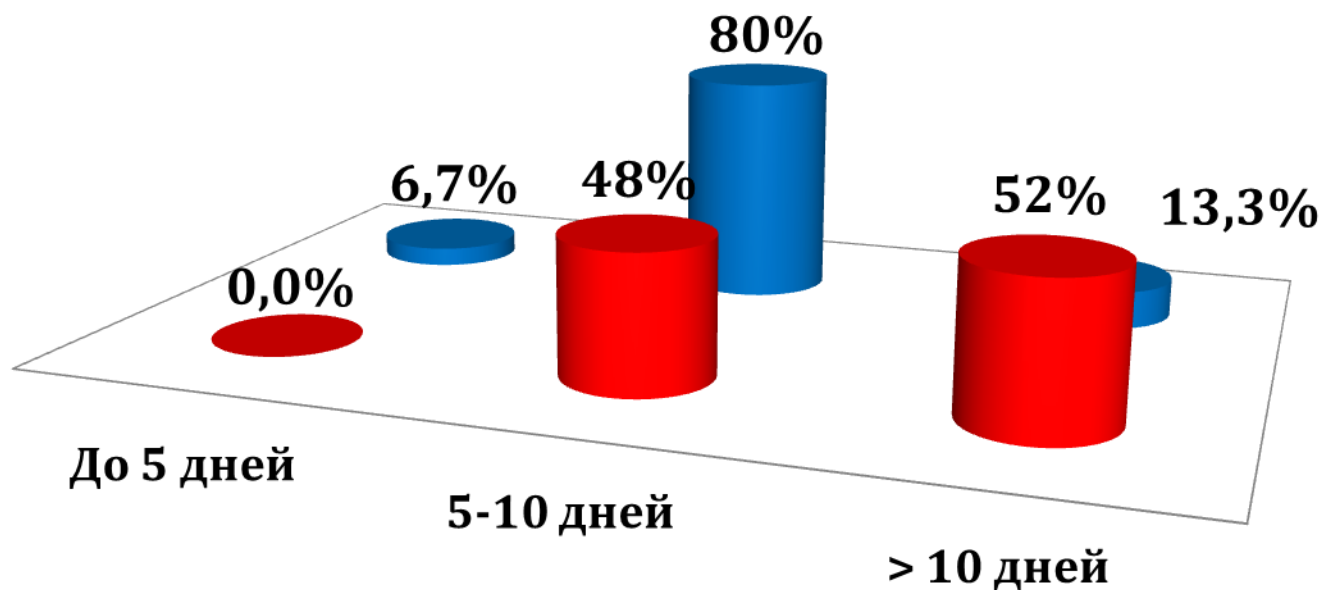
Вирусная нагрузка у лиц, инфицированных

■ CRF63_02A1 ■ Субтипа А ВИЧ-1



Уровень значимости $p=0.004$

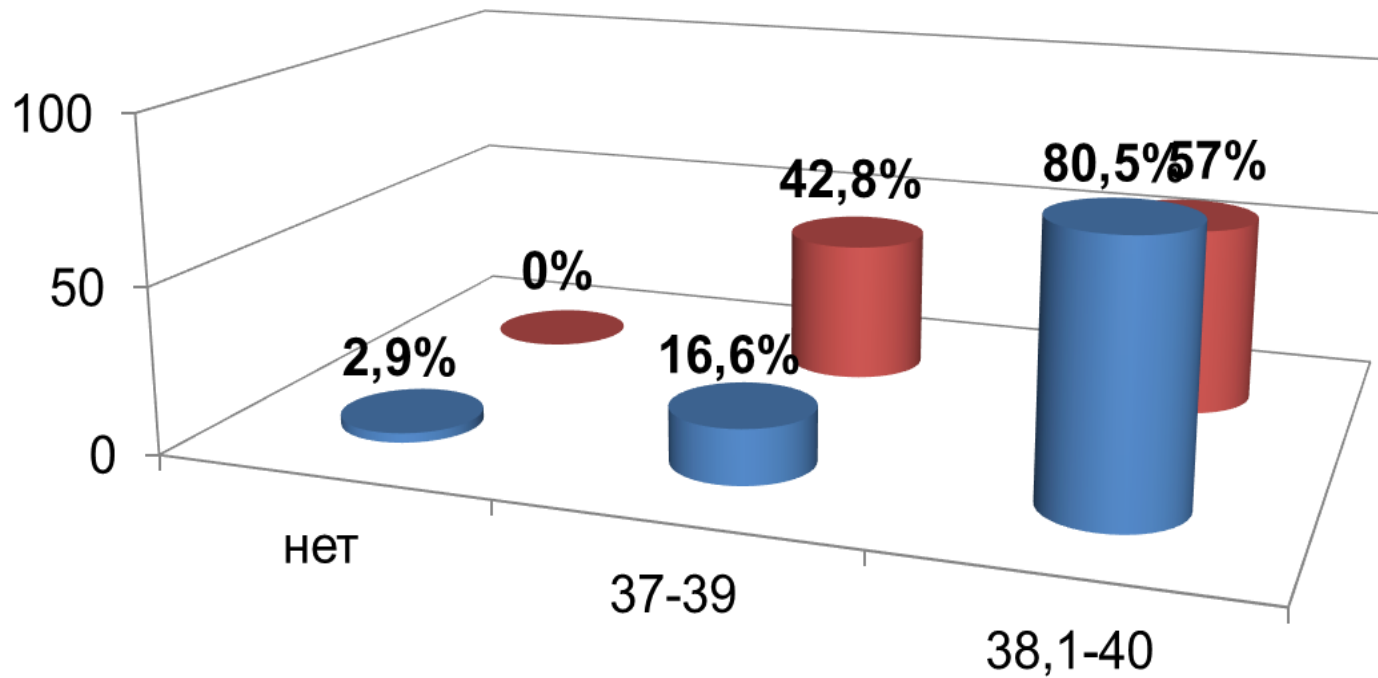
Длительность лихорадки у лиц, инфицированных ВИЧ-1 ■ CRF63_02A1 ■ Субтипа А



Уровень значимости $p=0.015$

Высота лихорадки

■ 63_02A1 ■ другие генотипы ВИЧ-1

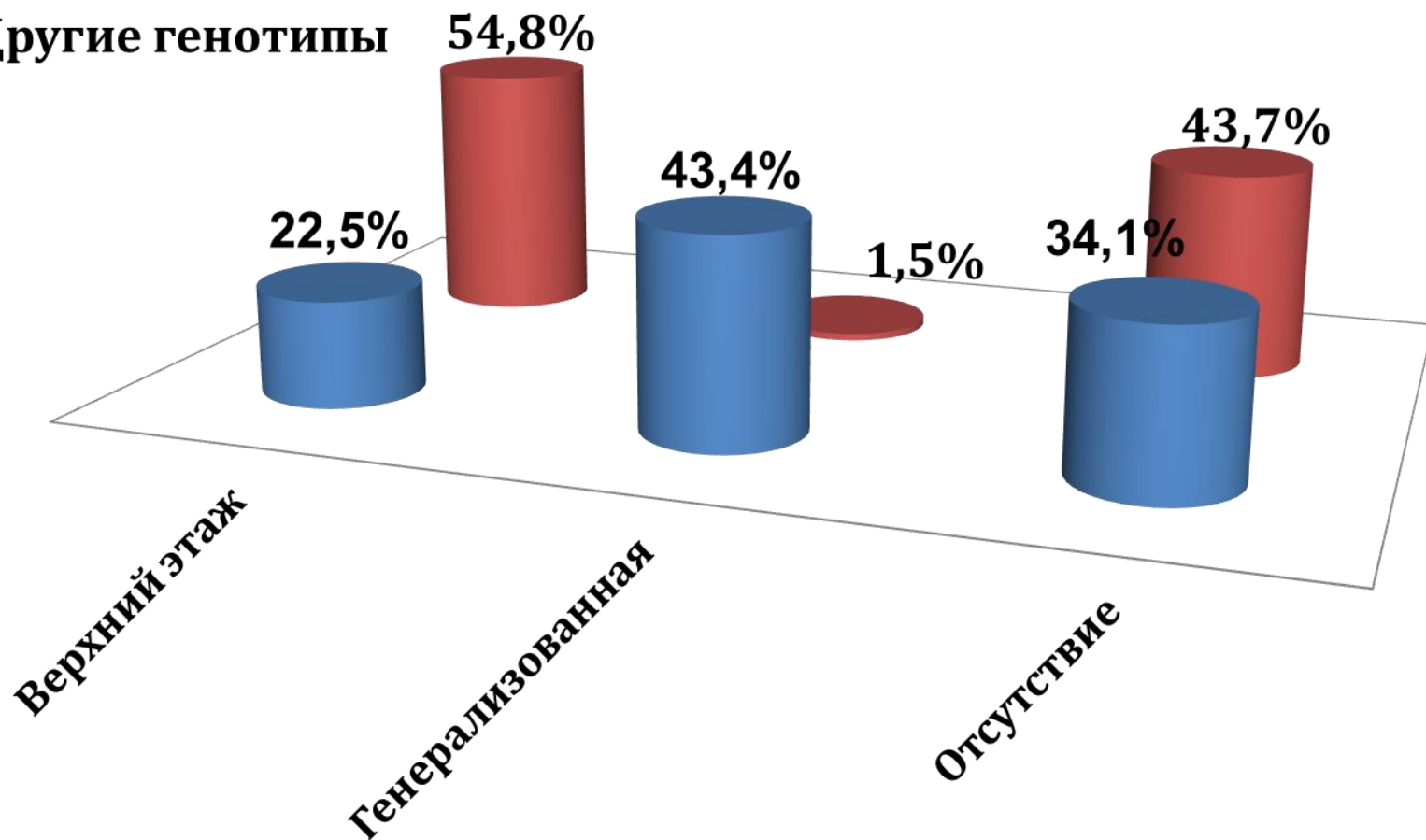


Уровень значимости $p < 0.05$

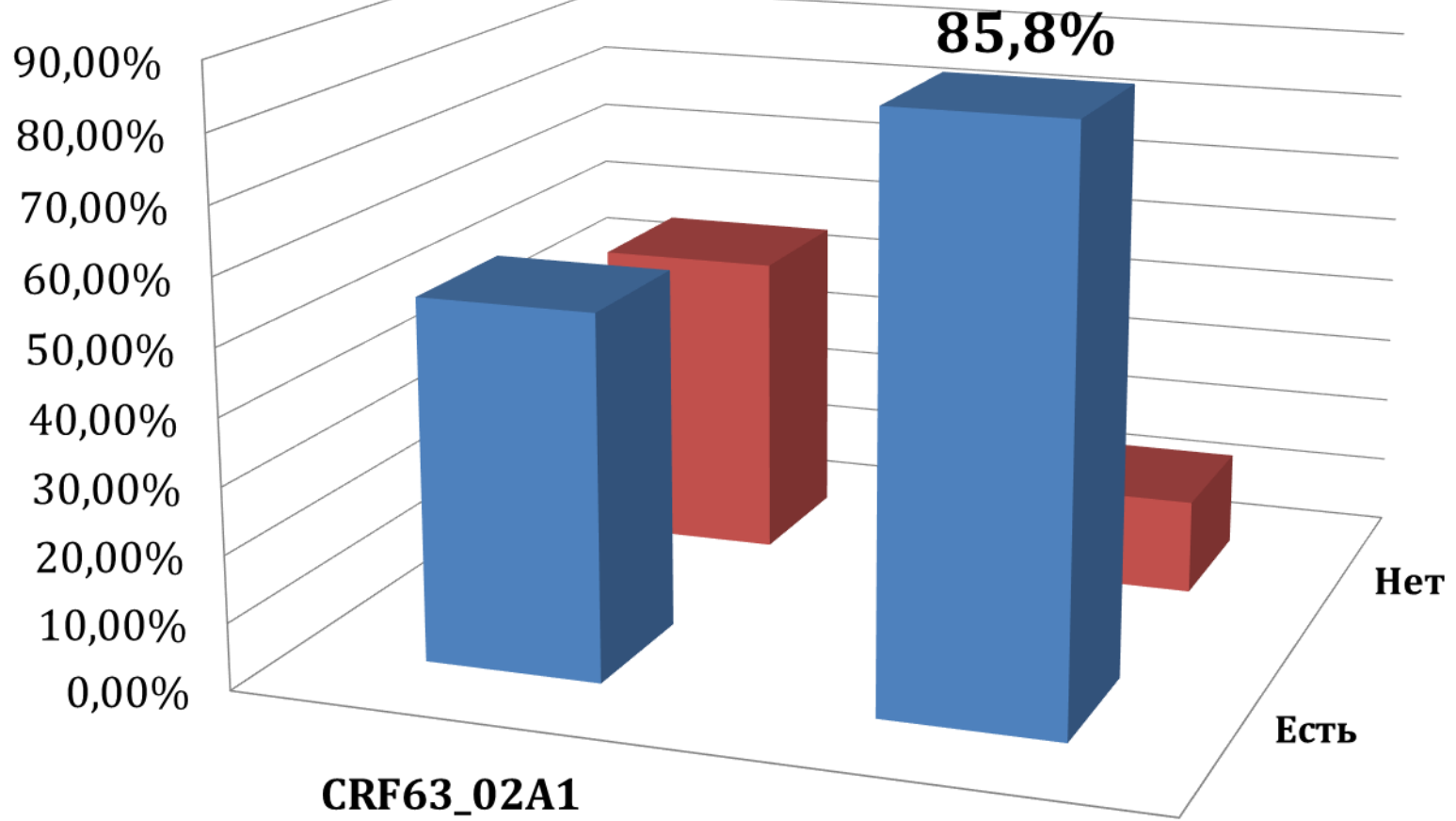
Характеристика поражения лимф/узлов

■ 63_02A1

■ Другие генотипы



Экзантема



	CRF63_02A1	Другие генотипы
■ Есть	54,20%	85,80%
■ Нет	45,80%	14,20%

Обследование на ВИЧ из других МО города и области



ИФА положительный, ИБ отрицательный (сомнительный)



исследование на р24, РНК ВИЧ-1 (с сентября 2017 по ноябрь 2018г)

КОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

102 («Наркомания») - 14 (9)

104 (ЗПП) - 33 (18)

108 (ДОНОРЫ) - 17 (0)

109 (БЕРЕМЕННЫЕ) - 107 (10)

112 (ФСИН) - 10 (1)

113 (общие, подозрение на иммунодефицит) - 159 (115)

118 (ПРОЧИЕ) - 470 (159)

120 - 9 (1)

200 - 37 (2)

ВЫВОДЫ I

- *На территории Новосибирской области наблюдается рост числа случаев острой ВИЧ-инфекции, связанный с распространением циркулирующей рекомбинантной формы вируса CRF63_02A1.*
- *Клинические проявления острой ВИЧ-инфекции не типичны, вследствие этого диагностировать ее возможно только при тотальном обследовании всех обращающихся в лечебные учреждения пациентов на ВИЧ.*
- *В связи с высокой вирусемией пациенты, инфицированные ВИЧ, являются потенциальным источником распространения ВИЧ-инфекции с вовлечением в эпидемический процесс социально адаптированного населения, в связи с чем для данных пациентов необходимо раннее начало противовирусной терапии. Это способствует быстрому снижению вирусной нагрузки при минимальных осложнениях терапии.*

ВЫВОДЫ II

- *Рекомбинационная и мутационная изменчивость ВИЧ-1 (на фоне высоких темпов распространения ВИЧ) оказывает существенное влияние на изменение популяции циркулирующих вирусов на отдельных территориях России.*
- *Наиболее активное возникновение новых рекомбинантных ВИЧ-1 наблюдается на территориях, где одновременно циркулируют отличающиеся геноварианты ВИЧ-1, где регистрируются заносы «новых» ВИЧ, что создает условия для суперинфекции разными геновариантами вируса.*
- *Наблюдается не только возникновение новых рекомбинантных форм ВИЧ, но и их распространение с формированием новых, отличающихся филогенетических кластеров ВИЧ-1 (URF, переходящие в CRF).*
- *Выявляется территориальная специфичность для распространяющихся на отдельных территориях CRF63_02A1.*
- *Чтобы упредить новые вызовы и угрозы эпидемии, необходимо осуществлять планомерное изучение циркулирующих ВИЧ на территориях с растущими темпами заболеваемости.*

Изменения генетических характеристик современных ВИЧ-1 необходимо учитывать производителям диагностических тест-систем, разработчикам АРВП и вакцин

ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С УВЕЛИЧЕНИЕМ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ВИЧ-1

I.

Практические, связанные с некорректным определением ДНК, РНК ВИЧ-1 (сниженная чувствительность, ложноотрицательный результат при использовании не универсальных тест-систем, основанных на ПЦР-диагностике)

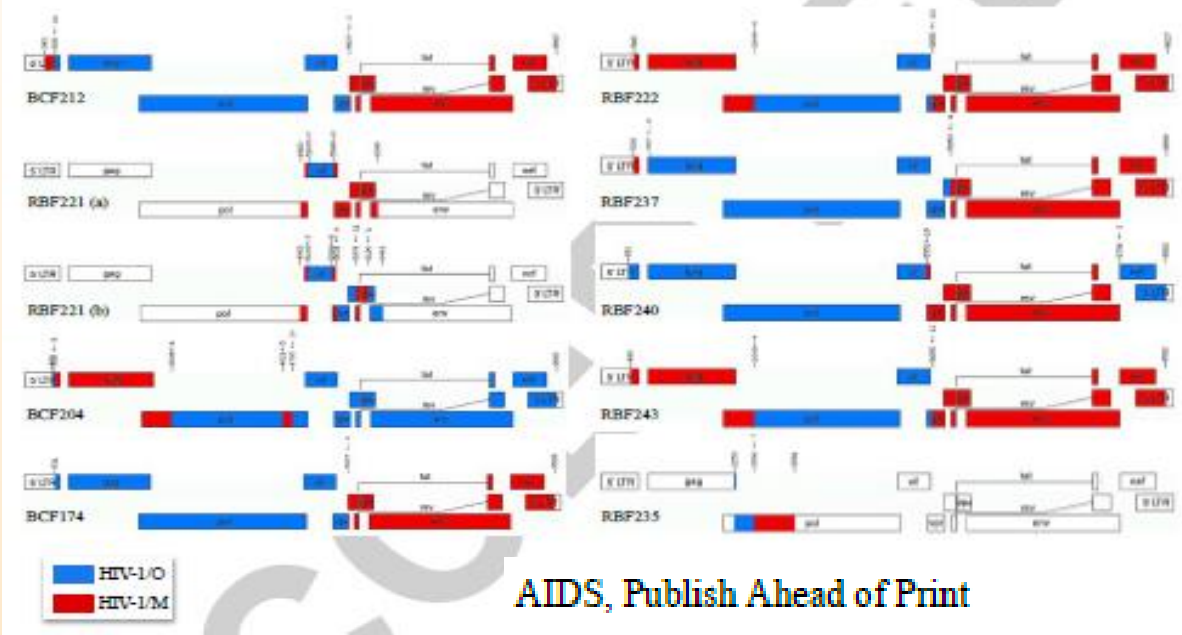
- **Некорректная оценка эффективности проводимой АРВТ**
- **Распространение первично-резистентных ВИЧ-1**
- **Снижение ожидаемой эффективности предотвращения передачи ВИЧ при расширении охвата АРВТ ВИЧ-инфицированных лиц**

II.

- **Необходимость актуализации диагностических и клинических тест-систем**
- **Сложность создания эффективных АРВП, вакцин**

Detection of numerous HIV-1/MO recombinants in France

Figure 1. Genomic profiles of the 10 HIV-1/MO recombinants described in this work. The M and O phylogenetic origin of each genomic region is indicated in red and blue, respectively. For the forms that were partially sequenced (RBF221 and RBF235), only regions with a breakpoint are represented.

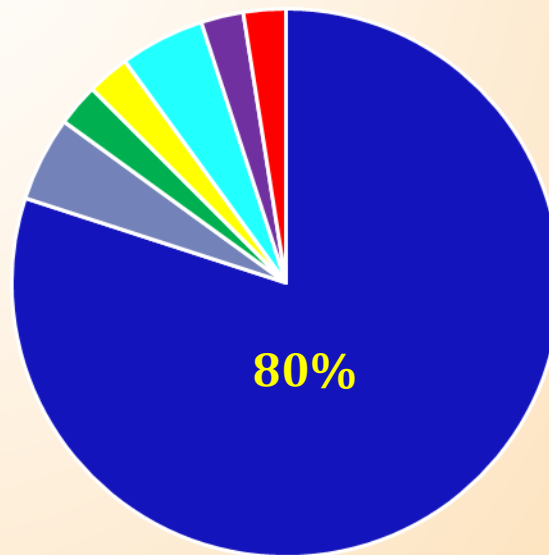


AIDS, Publish Ahead of Print

Анализ случаев ВИЧ-инфекции с подозрением на ложно отрицательный результат определения ВН среди лиц с неудачей АРВТ:

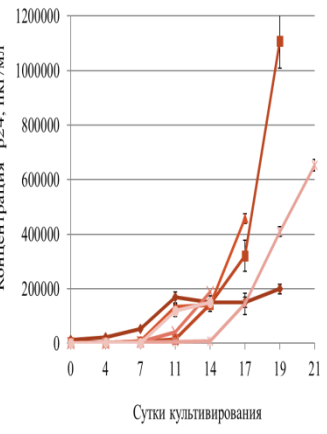
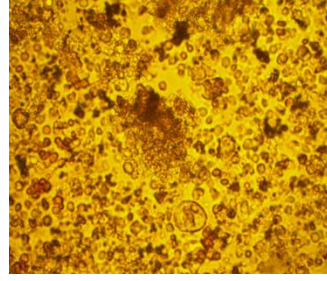
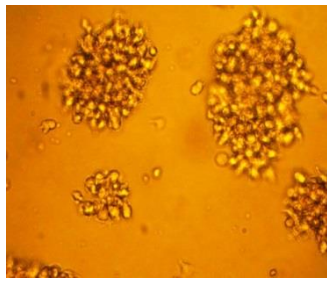
Анализ 40 образцов ВИЧ-1, выделенных от ВИЧ-инфицированных жителей хабаровского края, принимающих АРВТ (случайная выборка, исследование выполнено сотрудниками Хабаровского ЦСПИД, филогенетический анализ – ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»)

- A6
- C
- URF01_AE/A
- CRF01_AE
- B
- G
- CRF63_02A1



На Векторе создана, поддерживается и постоянно пополняется уникальная коллекция биологически и генетически охарактеризованных инфекционных ВИЧ-1

Генетический вариант изолятов ВИЧ-1	Уровень репродукции		Тропность			С мутациями резистентности к АРВП
	rapid/high	slow/low	CCR5	CCX4	CCR5/CCX4	
A6 (n=19)	5	4	14	5	1	5
CRF63_02A1 (n=57)	38	19	55	2	-	9
B (n=9)	3	6	7	2	-	1
CRF02_AG (n=3)	3	-	2	1	-	-



Коллекция инфекционных ВИЧ-1 позволяет осуществлять комплекс научных и прикладных работ:

- Исследование противовирусной активности создаваемых анти-ВИЧ препаратов
- Изучение широты и спектра вируснейтрализующих свойств сывороток крови инфицированных ВИЧ-1 лиц с целью поиска широконейтрализующих ВИЧ-антител
- Испытание образцов сывороток вакцинированных добровольцев для оценки специфической эффективности разрабатываемых вакцин против ВИЧ
- Изучение субтип-специфических особенностей биологии ВИЧ-1

Разработка контрольных образцов, необходимых для осуществления контроля качества используемых тест-систем на выявление ВИЧ и его компонентов



Благодарю за внимание!