

УДК 616-022.6:612.017.01-07-085(574)

Г.М. АХМЕТОВА^{1,3}, Н.В. ДЗИСЮК², Ж.С. НУГМАНОВА¹, Н.Г. КОВТУНЕНКО¹,
Г.С. КУРМАНГАЛИЕВА^{1,3}, М.К. АБДУМАНАНОВА³, К.Г. СИРАЖЕВА³, Г.Ч. НАГАШБЕКОВА²,
А.С. ЖАНШЕЙСОВА², Г.Х. ТАЖИБАЕВА²

¹Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы,²Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД, г. Алматы,³Центр по профилактике и борьбе со СПИД, г. Алматы

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТРОПИЗМА ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА И КЛИНИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ГОРОДЕ АЛМАТЫ, КАЗАХСТАН



Ахметова Г.М.

Течение ВИЧ-инфекции носит индивидуальный характер и определяется как свойствами самого вируса, так и определенными свойствами организма человека. Изучение вирусологических аспектов чрезвычайно важно для понимания патогенеза заболевания, а также для прогноза новых методов лечения и профилактики ВИЧ-инфекции.

Цель исследования. Впервые в Казахстане предпринята попытка установить взаимосвязь между тропностью вируса иммунодефицита человека, циркулирующего на территории республики и клинико-лабораторными характеристиками пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы. В исследование по определению тропизма ВИЧ-1 привлечено 150 человек, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), состоящих на учете в Центре по профилактике и борьбе со СПИД города Алматы.

Результаты и обсуждение. В исследовании 25% образцов крови ЛЖВ имели уровень FPR менее 50%, что позволяет предположить неR5-тропность вируса - X4 или CRX4-тропизм, или двойной/смешанный тропизм. Остальные 75% исследованных образцов имели FPR больше или равно 50%, что достоверно означает R5 или CCR5-тропизм вируса.

По результатам анализа исследованной выборки выявлена зависимость тропности вируса от следующих параметров: пол, уровень CD4-клеток, удельный вес низкого уровня CD4 клеток, высокой концентрации ВН.

Выводы. Среди пациентов с неR5-тропным вирусом чаще регистрируются тяжелое клиническое течение и стадия СПИД, мужской пол. Показатели уровня клеток среди пациентов с неR5-тропным вирусом CD4 ниже в среднем на 15%, в 1,6 раза чаще регистрируются выраженный иммунодефицит и высокая вирусная нагрузка. Данные анализа позволяют предметно планировать использование отдельных групп препаратов для эффективного лечения ВИЧ-инфекции в Казахстане.

Ключевые слова: тропизм ВИЧ, корцепторы CD4, лечение ВИЧ-инфекции.

Течение ВИЧ-инфекции носит индивидуальный характер и определяется как свойствами самого вируса, так и определенными свойствами организма человека [1]. Так у пациентов, заразившихся от одного источника, наблюдаются совершенно разные темпы прогрессирования заболевания. Изучение вирусологических аспектов чрезвычайно важно для понимания патогенеза заболевания, а также для прогноза новых методов лечения и профилактики ВИЧ-инфекции [1, 2].

На современном этапе цикл репликации вируса иммунодефицита человека-1 (ВИЧ-1) неплохо изучен. Еще в 1984 году было установлено, что для проникновения в клетку вирусу необходим рецептор CD4. Позже в 1996 году сразу несколько исследователей установили, что для успешного проникновения вируса в клетку также необходимы хемокинные рецепторы CCR5 или CXCR4. В зависимости

от взаимодействия с данными корцепторами выделены Т-тропные, использующие для проникновения в клетку корцептор CXCR4, и М-тропные штаммы вируса, использующие преимущественно корцептор CCR5 [3]. Не вызывает сомнений, что тропность вируса возможно связана с темпами прогрессирования заболевания [4].

Цель исследования - установить взаимосвязь между тропностью штаммов ВИЧ-1, циркулирующего на территории республики, и основными клинико-лабораторными характеристиками пациентов с ВИЧ-инфекцией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование по определению тропизма ВИЧ-1 привлечено 150 человек, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), состоящих на учете в Центре по профилактике и борьбе со СПИД города Алматы. После получения информированного согласия у

Контакты: Ахметова Гулжахан Мажитовна, канд. мед. наук, ассистент курса «ВИЧ-инфекция и инфекционный контроль» КазНМУ им С.Д. Асфендиярова, Центр по профилактике и борьбе со СПИД, г. Алматы. Тел.: + 7 701 316 55 53, e-mail: akhmetova_guly14@mail.ru

Contacts: Gulzhakhan Mazhitovna Akhmetova, PhD, assistant of the course "HIV Infection and Infectious Control" of S.D. Asfendiyarov n.a. KazNMU, the Center for prophylaxis and fight about AIDS, Almaty c. Ph.: + 7 701 316 55 53, e-mail: akhmetova_guly14@mail.ru

участников исследования забирались образцы крови на исследование по тропизму, параллельно фиксировались эпидемиологические, демографические, клинико-лабораторные и клинические характеристики пациентов с ВИЧ-инфекцией. Набор участников исследования проводился как среди пациентов, ранее состоявших на диспансерном учете в Центре, так и среди пациентов, выявленных и взятых под наблюдение в 2015 году.

Определение тропизма. Для всех пациентов тропизм ВИЧ определяли с помощью набора реагентов «АмплиСенс HIV-Resist-Seq» (Россия) согласно инструкции производителя. Исследование проводили с использованием вирусной РНК, выделенной из плазмы крови пациента. Для пациентов с низкой (<1000 коп/мл) или недетектируемой вирусной нагрузкой исследование выполнено с использованием провирусной ДНК, выделенной из лейкоцитарного кольца, путем экстракции нуклеиновых кислот с последующей амплификацией третьей гипервариабельной петли (V3 петли) гена *gp120* - участка вирусного генома, ассоциированного с вирусным тропизмом [5]. Определение тропизма проводили методом SVM при помощи ресурса *geno2pheno*, размещенного в открытом доступе в интернете <http://coreceptor.geno2pheno.org>). Анализ проводился при пороговом уровне FPR (false positive rate) = 10%.

В зависимости от уровня достоверности положительных результатов (FPR) были выделены 2 группы пациентов: 1) со значением FPR менее 50% - 35 ЛЖВ и 2) со значением FPR больше или равно 50% 105 ЛЖВ. 10 пациентов с неопределенным тропизмом не включены в анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов всей выборки составил $37,5 \pm 10,6$ года. Мужчины составили 68,5%, женщины 31,5%, что соответствует распределению по полу общей диспансерной группы. Уровень FPR, показывающий тропность вируса согласно международным рекомендациям, трактуется таким образом, что чем выше процент FPR, тем больше уверенность в наличии у ВИЧ-1 тропности к корцептору CCR5 (R5), чем ниже процент достоверности положительных результатов, тем больше вероятность тропности вируса к корцептору CRX4 (X4). В исследовании 25% образцов крови ЛЖВ имели уровень FPR менее 50%, что позволяет предположить неR5-тропность вируса - X4 или CRX4 - тропизм или двойной/смешанный тропизм. Остальные 75% исследованных образцов имели FPR больше или равно 50%, что достоверно означает R5 или CCR5-тропизм вируса.

Результаты по распространенности тропизма совпадают с зарубежными данными. В целом более распространенным оказался CCR5 тропный вариант вируса, который встречался в 64-79% случаев [4, 6].

В группе пациентов с неR5-тропным вирусом удельный вес мужчин больше на 7,6%, чем в группе пациентов с R5-тропным вирусом. Также определяются эпидемиологические различия. В группе неR5-тропным вирусом удельный вес пациентов с МСМ в 2,5 раза больше, чем в группе пациентов с R5-тропным вирусом. Соответственно удельный вес ЛУИН в группе пациентов с неR5-тропным вирусом на 7,6% ниже, чем в группе с R5-тропным вирусом (рис. 1).

Соответственно распределению пациентов по путям передачи регистрируется распространенность вирусного гепатита С (ВГ С) выше на 10,5% в группе пациентов с R5-тропным вирусом.

При анализе клинических параметров в зависимости от тропности вируса разницы между регистрацией клинических стадий ВИЧ-инфекции в разных группах пациентов не обнаружено. I клиническая стадия зарегистрирована у 51,4% пациентов. Во II клинической стадии находятся 11,4-12,4% пациентов. III клиническая стадия зарегистрирована у 22,9-26,7% пациентов в исследуемой когорте. В регистрации IV клинической стадии (собственно СПИД) отмечена достоверная зависимость от тропности вируса. В группе пациентов с неR5-тропным вирусом удельный вес пациентов с клиникой СПИД составляет 14,3%, в группе пациентов с R5-тропным вирусом - 9,5%.

Но более значимой представляется взаимосвязь между уровнем CD4-клеток, вирусной нагрузкой и тропизмом вируса. Зарегистрированный наименьший уровень CD4 клеток у участников исследования составлял от 1 до 1017 клеток/мл. Средние значения уровня CD4 клеток достоверно выше в группе пациентов с R5-тропным вирусом. Критическим считается уровень CD4 клеток ниже 200 кл/мл в связи с высоким риском реализации целого ряда СПИД ассоциированных заболеваний [1]. Низкий уровень CD4-клеток (показатель ниже 200 кл/мл) зафиксирован у более чем у половины пациентов с неR5-тропным вирусом, тогда как в группе с R5-тропным вирусом критический показатель зарегистрирован не более чем у трети пациентов (рис. 2).

Учитывая, что показатель CD4 является скорее уже следствием прогрессирования заболевания, более прогностически значимым для оценки прогноза заболевания и его исхода является уровень вирусной нагрузки. Чем выше вирусная нагрузка, тем быстрее развивается дефект



Рисунок 1 – Удельный вес пациентов по путям передачи в группах с R5-тропным и неR5-тропным вирусом

иммунной системы. Критичным является ВН выше 5 log – 100 000 копий/мл [1]. Определяется зависимость удельного веса пациентов с высокой ВН и тропностью вируса.

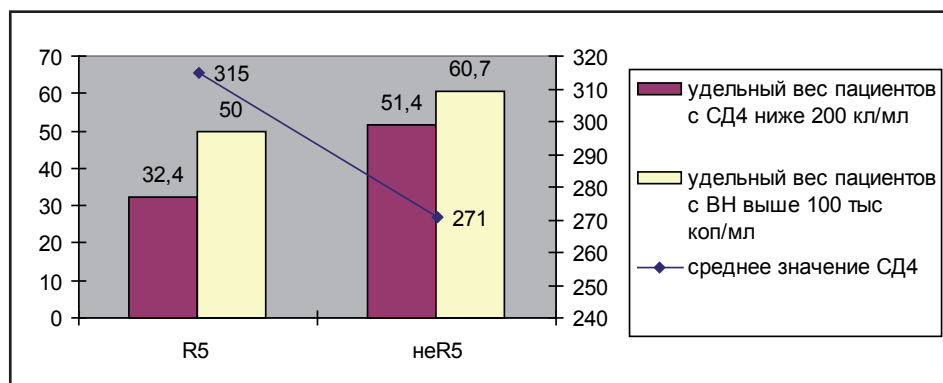


Рисунок 2 – Удельный вес пациентов с низким уровнем СД4 клеток и высокой ВН, а также среднее значение уровня СД4 клеток в зависимости от тропности ВИЧ-1.

При анализе распределения клинических параметров в зависимости от тропности вируса была обнаружена корреляция между тропностью вируса и уровнем СД4-клеток и ВН, а также между полом пациента и тропностью вируса. Для пациентов с неR5-тропным вирусом характерны мужской пол, низкий уровень СД4-клеток, высокая концентрация вирусной нагрузки.

ВЫВОДЫ

Таким образом, по результатам анализа исследованной выборки выявлена зависимость тропности вируса от следующих параметров: пол, уровень СД4-клеток, удельный вес низкого уровня ВН. Среди пациентов с неR5-тропным вирусом чаще регистрируются тяжелое клиническое течение и стадия СПИД, показатели уровня клеток СД4 ниже в среднем на 15%, в 1,6 раза чаще регистрируются выраженный иммунодефицит и высокая вирусная нагрузка. Данные анализа позволяют предметно планировать использование отдельных групп препаратов для эффективного лечения ВИЧ-инфекции в Казахстане.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Hoffmann Ch., Rockstroh J.K. HIV 2015/2016. www.hivbook.com
 2 Dragic T. An overview of the determinants of CCR5 and CXCR4 co-receptor function // Journal of General Virology. – 2001. – Vol. 82. – P. 1807-1814
 3 The AIDS InfoNet is a project of the New Mexico AIDS

Education and Training Center at the University of New Mexico Health Sciences Center, and the International Association of Providers of AIDS Care. webmaster@aidsonet.org

4 Лысенко Е.В. и соавт. Характеристика вариантов вируса иммунодефицита человека, циркулирующих на территории Российской Федерации, с различной тропностью к корецепторам // Инфекц. бол.: новости, мнения, обучение. – 2015. – №2. – С. 77-81

5 Hwang S.S., Boyle T.J., Lysterly H.K., Cullen B.R. Identification of the envelope V3 loop as the primary determinant of cell tropism in HIV-1 // Science. – 1991. – Vol. 253. – No. 5015. – P. 71-74

6 Neogi U. et al. Co-receptor tropism prediction among 1045 Indian HIV-1 subtype C sequences: Therapeutic implications for India // AIDS Res. Ther. – 2010. – Vol. 7. – P. 24

REFERENCES

1 Hoffmann Ch, Rockstroh J,K. HIV 2015/2016. www.hivbook.com
 2 Dragic T. An overview of the determinants of CCR5 and CXCR4 co-receptor function. Journal of General Virology. 2001;82:1807-14
 3 The AIDS InfoNet is a project of the New Mexico AIDS Education and Training Center at the University of New Mexico Health Sciences Center, and the International Association of Providers of AIDS Care. webmaster@aidsonet.org
 4 Lysenko EV. et al. Characterization of human immunodeficiency virus variants circulating in the Russian Federation, with different co-receptor tropism to. Infekc. bol.: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious diseases: news, opinions, and training. 2015;2:77-81 (In Russ.)
 5 Hwang SS, Boyle TJ, Lysterly HK, Cullen BR. Identification of the envelope V3 loop as the primary determinant of cell tropism in HIV-1. Science. 1991;253(5015):71-4
 6 Neogi U. et al. Co-receptor tropism prediction among 1045 Indian HIV-1 subtype C sequences: Therapeutic implications for India. AIDS Res. Ther. 2010;7:24

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Г.М. АХМЕТОВА^{1,3}, Н.В. ДЗИСЮК², Ж.С. НҰҒМАНОВА¹, Н.Г. КОВТУНЕНКО¹, Г.С. ҚҰРМАНҒАЛИЕВА^{1,3}, М.К. ІБДУМАНАНОВА³, К.Г. СИРАЖЕВ³, Г.Ч. НАҒАШБЕКОВА², А.С. ЖАНПЕЙСОВА², Г.Х. ТӘЖІБАЕВА²
¹С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ.,
²Республикалық ЖИТС алдын алу және оған қарсы күрес орталығы, Алматы қ.,
³Алматы ЖИТС алдын алу және оған қарсы күрес орталығы, Алматы қ.
АДАМНЫҢ ИММУНТАПШЫЛЫҒЫ ВИРУСЫНЫҢ ТРОПИЗМЕН ЖӘНЕ АИТВ-ИНФЕКЦИЯМЕН НАУҚАСТАРДЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ПАРАМЕТРЛЕРІНІҢ ӨЗАРА БАЙЛАНЫСЫ, АЛМАТЫ ҚАЛАСЫ, ҚАЗАҚСТАН

АИТВ-инфекцияның ішінде жеке сипатта болады және вирустың қасиеттері ретінде анықталады, сондай-ақ бір қасиеттері адам ағзасына байланысты. Аурудың патогенезін түсіну үшін вирусологиялық зерттеу аспектілері өте маңызды болып табылады, сондай-ақ АИТВ-инфекцияны жаңа әдістерін емдеу және алдын-алу болжау үшін керек.

Зерттеудің мақсаты. Қазақстанда алғаш рет республика аумағында айналымдағы адамның иммун тапшылығы вирустың тропизмен және АИТВ-инфекциямен науқастардың клиникалық-зертханалық сипаттамалары арасындағы өзара байланысын орнатуға талпыну.

Материал және әдістері. Алматы қаласындағы ЖИТС алдын алу және оған күрес Орталығында есепте тұрған 150 АИТВ-мен өмір сүретін адамдарды (АӨА) АИТВ-1 тропизмды анықтау үшін зерттеуге тартылды.

Нәтижелері және талқылауы. Зерттеуде АИТВ инфекциясымен өмір сүретін үлгілерін қандарда 25%-ға FPR деңгейі 50% - дан кем болды, бұл болжау вирустың R5емес-тропизмға X4 немесе CRX4-тропизм немесе қос/аралас тропизмге мүмкіндік береді. Қалған 75% зерттелген үлгілері FPR 50% көп немесе тең болған, бұл вирустың R5 немесе CCR5 –тропизмді анық білдіреді.

Талдау нәтижелері бойынша тексерілген таңдау вирустың тропизмен келесі параметрлерінің тәуелділігі анықталды: жынысы, CD4-жасушаларының деңгейі, CD4 жасушаларының үлес салмағы төмен деңгейі, вирустық жүктеменің концентрациясының жоғарылығы. Пациенттердің арасында вирустың R5емес-тропизммен ауыр клиникалық ағымы мен ЖИТС сатысы, жынысы-ер жиі тіркеледі.

Қорытынды. Деңгейінің көрсеткіштері жасушаларының вирус R5емес-троптық пациенттердің арасында CD4 орташа алғанда 15%-ға төмен, айқын иммунодефицит және жоғары вирустық жүктеме 1,6 есе жиі тіркеледі. Деректерді талдау заттық жоспарлауға пайдалану жекелеген топтарының препараттарды тиімді АИТВ-инфекцияны емдеу үшін мүмкіндік береді.

Негізгі сөздер: АИТВ тропизмі, CD4 корецепторы, АИТВ-жұқпасын емдеу.

SUMMARY

G.M. AKHMETOVA^{1,3}, H.B. DZISYUK², Zh.S. NUGMANOVA¹, N.G. KOVTUNENKO¹, G.S. KURMANGALIYEVA^{1,3}, M.K. ABDUMANANOVA³, K.G. SIRAZHEVA³, G.Ch. NAGASHBEKOVA², A.S. ZHANPEISOVA², G.Kh. TAZHIBAYEVA²

¹Kazakh national medical university n.a. S.D. Asfendiyarov Almaty c.,

²Republican center for prophylaxis and fight against AIDS, Almaty c.,

³The center for prophylaxis and fight against AIDS, Almaty c.

INTERRELATION OF THE TROPISM OF THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS AND CLINICAL PARAMETERS AT PATIENTS WITH HIV INFECTION IN THE CITY OF ALMATY, KAZAKHSTAN

The course of HIV infection has individual character and is defined both by properties of the virus, and certain properties of a human body. Studying of virology aspects is extremely important for a comprehension of a pathogenesis of a disease, and also for the forecast of new methods of treatment and prophylaxis of HIV infection.

Purpose. For the first time in Kazakhstan an attempt to establish interrelation between a tropism of the human immunodeficiency virus circulating in the territory of the republic and clinical laboratory characteristics of patients with HIV infection is made.

Material and methods. In a research on definition of a tropism of VICH-1 150 people living with HIV (PLHIV) staying on the registry in the Center for prophylaxis and fight about AIDS of the city of Almaty are attracted.

Results and discussion. In a research of 25% of samples of a blood of PLHIV had the FPR level less than 50% that allows assuming a virus no5-tropism - X4 or CRX4 - a tropism or the double / admixed tropism. Other 75% the studied samples had FPR more or equally to 50% that authentically means R5 or CCR5 – a virus tropism. By results of the analysis of the studied selection dependence of a tropism of a virus on the following parameters is taped: sex, level of SD4-cells, specific gravity of the low SD4 level of cells, high concentration of VN.

Conclusions. Among patients with a no5-tropny virus the serious clinical current and the stage AIDS, a male is registered more often. Indicators of level of cells among patients with the ner5-tropny SD4 virus below on average for 15%, the expressed immunodeficiency and a high virus load is registered 1,6 times more often. Data of the analysis will allow to plan in detail use of separate groups of drugs for effective treatment of HIV infection in Kazakhstan.

Key words: HIV tropism, SD4 co-receptors, treatment of HIV infection.

Для ссылки: Ахметова Г.М., Дзисюк Н.В., Нугманова Ж.С., Ковтуненко Н.Г., Курмангалиева Г.С., Абдумананова М.К., Сиражева К.Г., Нагашбекова Г.Ч., Жанпеисова А.С., Тажибаева Г.Х. Взаимосвязь тропизмы вируса иммунодефицита человека и клинических параметров у пациентов с ВИЧ-инфекцией в городе Алматы, Казахстан // *Medicine (Almaty)*. – 2017. – No 2 (176), - P. 66-69

Статья поступила в редакцию 27.01.2017 г.

Статья принята в печать 13.02.2017 г.