
Արձանագրություն N _____ “ _____ ” _____ 20__թ.

Բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման
ատենախոսության

Պ Լ Ա Ն - Ա Ն Ո Տ Ա Ց Ի Ա

- Հայցորդ -** Վարդան Գևորգի Արզաքանյան
Ինֆեկցիոն հիվանդությունների ազգային կենտրոնի
համաճարակաբանական հսկողության և
խորհրդատվության բաժնի վարիչ
- Թեզի վերնագիրը -** «ՄԻԱՎ վարակի համաճարակաբանական
դիտարկման համակարգի մոլեկուլային
գենետիկական ուղեկցությունը և ՄԻԱՎ-ի
դեղակայունության միտումները ՀՀ-ում»
- Գիտական ղեկավար** Բ. Գ. Դ., պրոֆեսոր Մերի Մանուկի Տեր-Ստեփանյան,
ԵՊԲՀ Համաճարակաբանության ամբիոնի վարիչ,
առողջապահական ծրագրերի ազգային
գիտահետազոտական կենտրոնի ղեկավար
- Մասնագիտական դասիչը** ԺԴ. 00. 16. «Համաճարակաբանություն»

1. ԹԵՄԱՅԻ ԱՐԴԻԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

1.1. ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Արդիականությունը

Վերջին տարիներին Հայաստանի Հանրապետությունում (այսուհետ՝ ՀՀ), ինչպես նաև ամբողջ աշխարհում, զգալիորեն աճել է հակառետրովիրուսային դեղեր (այսուհետ՝ ՀՌՎ) ընդունող մարդու ինունային անբավարարության վիրուսով (այսուհետ՝ ՄԻԱՎ) վարակված մարդկանց թիվը: Ըստ Ինֆեկցիոն հիվանդությունների ազգային կենտրոնի (այսուհետ՝ ԻՀԱԿ) տվյալների 10 տարվա ընթացքում ՀՀ-ում ՄԻԱՎ վարակով ապրող պացիենտների հակառետրովիրուսային դեղերով բուժման ծածկույթը 2014 թվականի 16%-ից աճել է մինչև 2024 թվականի 80%:

Նկատվում է բուժում ստացող պացիենտների թվի և բուժման ընդգրկվածության արագության աճ, որը կապված է մի շարք գործոնների հետ, ինչպիսիք են ՄԱԿ-ի ՄԻԱՎ/ԶԻԱՀ-ի միացյալ ծրագրի (UNAIDS) «95-95-95» ռազմավարության իրականացումը, ՄԻԱՎ վարակով բոլոր պացիենտներին ՀՌՎ բուժման նշանակումը՝ անկախ հիվանդության փուլից և կլինիկական դրսևորումների առկայությունից, ինչպես նաև ՀՌՎ-ի օգտագործումը կանխարգելման նպատակով՝ ՄԻԱՎ վարակի նախա- և հետևողական կանխարգելում և մորից երեխային ՄԻԱՎ-ի փոխանցման կանխարգելման համար:

ՀՌՎ բուժման ծածկույթի ընդլայնման շնորհիվ ոչ միայն ավելացել է ՄԻԱՎ-ով վարակված մարդկանց կյանքի տևողությունը և բարելավվել դրա որակը, այլև նվազել են այնպիսի կարևոր համաճարակաբանական ցուցանիշներ, ինչպիսիք են ՄԻԱՎ-ով պացիենտների հիվանդացությունն ու մահացությունը:

Այնուամենայնիվ, ՀՌՎ բուժումը միշտ չէ, որ արդյունավետորեն ճնշում է վիրուսի վերարտադրությունը: Բուժման վիրուսաբանական անհաջողության հիմնական պատճառներից մեկը ՄԻԱՎ-ի դեղակայունությունն է օգտագործվող ՀՌՎ դեղերի նկատմամբ, այսինքն՝ վիրուսի բազմանալու ունակությունը դեղերի առկայության դեպքում:

ՄԻԱՎ-ի նկատմամբ դեղակայունությունը ձևավորվում է ինչպես ՀՌՎ բուժում փորձ ունեցող պացիենտների մոտ (ձեռքբերովի դեղակայունություն), այնպես էլ բուժման փորձ չունեցող անձանց մոտ, ովքեր վարակվել են արդեն կայունության մուտացիաներ ունեցող ՄԻԱՎ-ով (առաջնային կամ փոխանցվող դեղակայունություն):

Մոդելավորման ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ՄԻԱՎ-ի դեղակայուն տարբերակների տարածմանը հակազդելու բացակայությունը կհանգեցնի ՄԻԱՎ վարակով պացիենտների մահացության և ՄԻԱՎ վարակի հիվանդացության աճի, և ՀՌՎ-ի բուժման ընդհանուր ծախսերի ավելացման, ինչը, ի վերջո, կխոչընդոտի ՄԻԱՎ վարակի նկատմամբ համաճարակային վերահսկողության ջանքերին:

Բուժում ստացող պացիենտների թվի և բուժման ընդգրկվածության պացիենտների արագ աճն իր հերթին բերում է դեղակայունության աճի: ՄԻԱՎ-1 դեղակայունության առաջին դեպքը նկարագրվել է ԱՄՆ-ում 1989 թվականին (3): Այդ ժամանակից ի վեր

վիրուսի դեղակայուն տեսակների տարածվածությունը արագորեն աճում է: Ըստ ընթացիկ հաշվարկների՝ առաջնային ՄԻԱՎ-1 դեղակայուն տեսակի տարածվածությունն աշխարհում տատանվում է 4%-ից մինչև 24% (1): Առաջնային ՄԻԱՎ-1 դեղակայուն տեսակի տարածվածությունը ԱՄՆ-ում կազմում է 12-24%, Եվրոպայում՝ մինչև 10% (4): Պացիենտների 5-19%-ի մոտ դեղակայունություն հայտնաբերվում է հակառետրովիրուսային բուժման առաջին տարվա ընթացքում (2):

ՄԻԱՎ-ի դեղակայունության հետազոտման հիմնական մեթոդը վիրուսի գենոմում ՀՌՎ դեղերի թիրախ հանդիսացող հատվածներում կայունության մուտացիաների հայտնաբերումն է՝ վիրուսի գենոմի նուկլեոտիդային հաջորդականության (սեքվենավորման) որոշման միջոցով:

ՄԻԱՎ-1-ի դեղակայունությունը որոշելու երկու մեթոդ կա՝ ֆենոտիպային և գենոտիպային (5,7,8):

Ֆենոտիպային մեթոդը հիմնված է ՄԻԱՎ-1-ի դեղակայունության ուղիղ հայտնաբերման վրա՝ ստեղծելով ռեկոմբինանտ վիրուս, որի մեջ տեղադրվում են պացիենտի պլազմայից ամպլիֆիկացված ՄԻԱՎ-1 գենի այն հատվածները, որոնք կոդավորում են վիրուսի ֆերմենտները, և որոնք առաջանում են ռեկոմբինանտ վիրուսում՝ համապատասխան ֆերմենտների գեները ջնջելուց հետո:

Գենոտիպային մեթոդը հիմնված է ՄԻԱՎ-1-ի գենոմի այն հատվածներում մուտացիաների հայտնաբերման վրա, որոնք հանդիսանում են դեղերի թիրախներ՝ նուկլեոտիդային հաջորդականությունը որոշելով (սեքվենավորելով):

Ստացված նուկլեոտիդային հաջորդականությունը համեմատվում է «վայրի» վիրուսի հաջորդականության հետ, որը զգայուն է բոլոր հակառետրովիրուսային դեղերի նկատմամբ՝ փոփոխությունները հայտնաբերելու համար:

Նուկլեոտիդային հաջորդականության փոփոխությունները հանգեցնում են ՄԻԱՎ-1 սպիտակուցների ամինաթթուների հաջորդականության փոփոխության, ինչը փոխում է սպիտակուցների կառուցվածքն ու ֆունկցիան և ազդում վիրուսի կրկնության արագության վրա, փոփոխելով դրա զգայունությունը դեղերի նկատմամբ:

Ներկայումս լայնորեն կիրառության մեջ ներդրվում են հաջորդ սերնդի սեքվենավորման (Next-Generation Sequencing, NGS) վրա հիմնված գենոտիպային թեստերը: Այս մեթոդը տեխնոլոգիապես առավել զարգացած է, թույլ է տալիս ավտոմատացնել գործընթացի մեծ մասը, ինչը բարձրացնում է վերլուծության թողունակությունը և նվազեցնում աշխատանքի բարդությունը (8,9,10,11):

Բացի այդ, այս մեթոդը ավելի տեղեկատվական է, դրա օգնությամբ հնարավոր է միանգամից որոշել գենոմի մոտ 92% նուկլեոտիդային հաջորդականությունը, ընդգրկելով բոլոր կոդավորող տարածքները, ինչը թույլ է տալիս գնահատել վիրուսի զգայունությունը բոլոր ներկայումս օգտագործվող ՀՌՎ դեղերի նկատմամբ:

Ստացված նուկլեոտիդային հաջորդականությունը կարելի է օգտագործել նաև ՄԻԱՎ-1-ի կանխատեսվող դեղակայունությունը գնահատելու համար՝ տարբեր տվյալների բազաների ալգորիթմների միջոցով:

Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը (այսուհետ՝ ԱՀԿ) խորհուրդ է տալիս գնահատել ՄԻԱՎ-1-ի դեղակայունությունը՝ օգտագործելով

Ստենֆորդի Համալսարանի ՄԻԱՎ-ի դեղակայությունության դատաբազա (<https://hivdb.stanford.edu/>) (12), որը մշակվել է 1998 թվականին: Բազայում արտահանվում են այն պացիենտների ՄԻԱՎ-1-ի նուկլեոտիդային հաջորդականությունները, որոնց բուժման պատմությունը հայտնի է:

Հիմք ընդունելով մուտացիաների հանդիպման հաճախականությունը, տվյալները մուտացիայի ազդեցության մասին՝ ՀՌՎ դեղերի նկատմամբ *in vitro* պայմաններում, ինչպես նաև մուտացիայի կապը վիրուսաբանական պատասխանի հետ նոր ՀՌՎ սխեմայի կազմում, մշակվել է տվյալների բազայի ալգորիթմ, որը թույլ է տալիս հայտնաբերված մուտացիաների հիման վրա կանխատեսել վիրուսի զգայությունության փոփոխությունը ՀՌՎ դեղերի նկատմամբ (5,6): Ալգորիթմը թարմացվում է համապատասխան հետազոտությունների նոր արդյունքների և նոր ՀՌՎ դեղերի մշակման հետ միասին:

Վիրուսի նուկլեոտիդային հաջորդականությունների և համաճարակաբանական տվյալների օգտագործմամբ հնարավոր է ոչ միայն վերլուծել վիրուսի դեղակայությունության պրոֆիլը, այլ նաև գնահատել վիրուսի տարածման առանձնահատկությունները և հայտնաբերել համաճարակային շղթաները՝ որոշելով ՄԻԱՎ-ի փոխանցման կլաստերները, այսինքն՝ ՄԻԱՎ-ով ախտորոշված անձանց խմբեր, որոնք ունեն վիրուսի նմանատիպ տարբերակներ:

Այսպիսով, ՀՌՎ երկարատև օգտագործման և բուժման մեջ ընդգրկվածության աճի ֆոնին ՄԻԱՎ-ի դեղակայությունության խնդիրը տարեցտարի դառնում է ավելի արդիական: Վիրուսի կայունության նվազեցման հարցերի լուծումից մեծապես կախված է ՄԻԱՎ-ով վարակվածների բուժման ռազմավարության ձևավորումը: Մոլեկուլային կենսաբանության և կենսաբժշկական ինֆորմատիկայի մեթոդների զարգացումը և ներդրումը կօգնեն լրացնել և կատարելագործել ՄԻԱՎ վարակի և վիրուսի դեղակայուն տարբերակների նկատմամբ համաճարակաբանական դիտարկման համակարգը:

ՄԻԱՎ-ի ժամանակակից մոլեկուլային համաճարակաբանության գիտական հետազոտությունները, որոնք վեր են հանում համաճարակային գործընթացների զարգացման բացասական առանձնահատկությունները Հայաստանի Հանրապետությունում, հնարավորություն կտան օպտիմալացնել և ուժեղացնել ՄԻԱՎ վարակի համաճարակաբանական դիտարկման համակարգը: Այդպիսի գործողությունների ճիշտ ընտրության վրա ազդող առավել կարևոր գործոններից են ՀՀ տարածքում շրջանառվող ՄԻԱՎ 1-ի գենետիկ առանձնահատկությունների տարբերակների ընթացիկ մոնիթորինգը և հակառետրովիրուսային բուժման արդյունավետության մոնիթորինգը, որոնք կանխում են դեղակայուն ձևերի առաջացումն ու տարածումը:

Թեմայի գիտական նորույթ

Հետազոտության շրջանակներում առաջին անգամ ՀՀ-ում իրականացվում է՞

- ՀՀ-ում շրջանառվող ՄԻԱՎ-1-ի գենետիկ բազմազանության վերաբերյալ համապարփակ հետազոտություն և վերլուծություն,
- ՀՀ-ում շրջանառվող ՄԻԱՎ-1-ի գենետիկական բազմազանության

համապարփակ ֆիլոգենետիկ վերլուծություն,

- ՀՌՎ դեղերի նկատմամբ ՄԻԱՎ-1-ի դեղակայունության զարգացման միտումների ուսումնասիրություն:

1.2. ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՔՆՆԱԴԱՏԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ

ա) Santos-Pereira A., Triunfante V., Araújo P. M. M., Martins J., Soares H., Poveda E., Souto B., Osório N. S. Nationwide study of drug resistance mutations in HIV-1 infected individuals under antiretroviral therapy in Brazil. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10):5304. doi: 10.3390/ijms22105304

Հետազոտությունն իրականացվել է Բրազիլիայում 2008–2017 թվականների ընթացքում, իրականացվել է 2022 ՎՀՌՎ բուժման անհաջողություն ունեցող պացիենտների ՄԻԱՎ-1 մոլեկուլային սեկվենավորում: Հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել որ ընդհանուր առմամբ դեղակայունության մուտացիաների (drug-resistance mutations, DRM) մակարդակը ժամանակի ընթացքում թեթևակի նվազել է: Սակայն, նույն ուսումնասիրությունում դիտվել է մի կարետոր շեղում՝ RT-ի K65R մուտացիան (որը կապված է որոշ հակառետրովիրոսային դեղերի՝ հատկապես տենոֆովիրի օգտագործման հետ) արձանագրվել է՝ զգալիորեն աճելով՝ մոտ 2.23%-ից՝ 12.11%: Այս մուտացիայով վարակված անձանց մոտ հայտնաբերվել է վիրուսաբանական ծանրաբեռնվածության բարձր մակարդակ՝ համեմատած առանց K65R-ի մուտացիայի: Հետազոտության սահմանափակումներից է, որ հրապարակված ամփոփումները ցույց է տալիս միայն ընդհանուր դեղակայունության միտումները և բաժանված չէ ըստ ենթատեսակների, տարածաշրջանների, դեպքերի: Չի վերլուծվում մուտացիաների փոխանցելիության (transmission) հնարավորությունը: Այսինքն՝ անհասկանալի է, թե նոր K65R-ով շտամերը փոխանցվում են, թե պարզապես աճում են բժշկական սխեմաների կամ ցածր ադիերենտության պատճառով:

բ) Gounder L., Khan A., Manasa J., Lessells R., Tomita A., Pillay M., Manyana S. C., Govender S., Francois K.-L., Moodley P., Chimukangara B. (2024). *Patterns of HIV-1 Drug Resistance Observed Through Geospatial Analysis of Routine Diagnostic Testing in KwaZulu-Natal, South Africa.* Viruses, 16(10), 1634. <https://doi.org/10.3390/v16101634>

Հարավային Աֆրիկյան Հանրապետությունը շարունակում է համարվել ՄԻԱՎ վարակի գլոբալ համաճարակի առավել ծանրաբեռնված տարածաշրջաններից մեկը, և հատկապես Կուազուլու-Նաթալ (KwaZulu-Natal) նահանգը դիտվում է որպես բարձր տարածվածության էպիկենտրոն: Հետազոտության ընթացքում վերլուծվել են 2018–2022 թվականներին Կուազուլու-Նաթալ նահանգում արված շուրջ 3,133 գենոտիպավորման տվյալները:

Հետազոտությունը ցույց է տվել, որ գերակշռում է C ենթատեսակը (մոտավորապես 80–85%), որը ներկայացնում է տարածաշրջանի հիմնական շրջանառվող գենետիկական խմբավորումը: Բացի դրանից, արձանագրվում են մի շարք ռեկոմբինանտ ենթատիպեր (CRF) և յուրահատուկ ռեկոմբինանտ ձևեր (Unique

Recombinant Forms (URF), ինչպես նաև սահմանափակ շրջանառություն ունեցող ենթատիպ A1 և D: Իրականացված ուսումնասիրությունները փաստում են CRF ձևերի, մասնավորապես՝ CRF63_02A6-ի և այլ ռեկոմբինանտ ձևերի ի հայտ գալը փոքր, մատնանշում է ինչպես ներմուծված շտամների, այնպես էլ նոր ռեկոմբինանտ ձևերի տեղական ձևավորման հավանականություն: Ռեկոմբինանտ ձևերի հայտնաբերումը կարևոր է, քանի որ դրանք հաճախ բնութագրվում են բարձր վարակելիությամբ և կարող են ներկայացնել դեղակայունության լրացուցիչ ռիսկեր:

Տվյալները ցույց են տալիս, որ տարբեր ռեկոմբինանտ ձևերի շրջանառությունը մեծացնում են մոլեկուլյար հետազոտությունների պահանջարկը, որը հնարավորություն է տալիս վաղ հայտնաբերել նոր գենետիկական խմբավորումներ և անհրաժեշտության դեպքում կատարել ռազմավարական շտկումներ: Հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել վերջին տարիներին նախաբուժական (Pretreatment) դեղակայունության կայուն աճ՝ հատկապես ՀՏՈՆԻ դասի դեղերի նկատմամբ՝ ՀՏՈՆԻ՝ $\approx 10-12\%$, ՀՏՆԻ՝ $3-5\%$, ՊԻ և ԻԻ դասերում դեղակայունությունը ներկայումս հարաբերականորեն ցածր է, սակայն արձանագրվել է աճման միտում:

Ձեռքբերովի (Acquired) դեղակայունությանը ստացվել են հետևյալ տվյալները՝ ՀՏՈՆԻ՝ 88% , ՀՏՆԻ՝ 85% , ՊԻ՝ 41% , ԻԻ՝ մինչև 41% :

Այս արդյունքները փաստում են նաև բազմադեղակայունության (multidrug resistance) աճ, ինչը համաճարակաբանական տեսանկյունից բարձր ռիսկային միտում է:

Ֆիլոգենետիկ և տարածական/տեղաբաշխական (geospatial) վերլուծությունների համակցված կիրառումը թույլ է տվել հայտնաբերել տարածված փոխանցման կլաստերներ, որոնք տարածքային առումով խիստ հստակ տեղաբաշխված են տարբեր շրջանների միջև: Այս փոխանցման ցանցերի բացահայտումը կարևոր գործիք է՝ ուղղորդելու նպատակային հանրային առողջապահական միջամտությունները հատկապես այն վայրերում, որտեղ դեղակայուն շտամների շրջանառությունն առավել ինտենսիվ է:

Ֆիլոգենետիկ վերլուծությունները և դեղակայունության նույնականացումը էականորեն բարձրացնում են համաճարակաբանական հսկողության ճշգրտությունը և թույլ են տալիս կանխատեսել շտամների տարածման դինամիկան:

ՀՏՈՆԻ դասի նկատմամբ արձանագրված բարձր նախաբուժական և ձեռքբերովի դեղակայունության հիմնավորում է դոլուտեգրավիր պարունակող ռեժիմների ներառման անհրաժեշտությունը: Մոլեկուլային տվյալները հնարավորություն են տալիս նաև օպտիմալացնել առողջապահական համակարգի ծանրաբեռնվածությունը:

Ուսումնասիրության հիմնական սահմանափակումները վերաբերում են տվյալների ռեպրեզենտատիվությանը, քանի որ ընդգրկվել են միայն այն պացիենտները, ում մոտ իրականացվել է սեկվենավորում, ինչը չի արտացոլում բոլոր պացիենտների մոտ իրական դեղակայունության բեռը: Հետազոտությունը չի ներառում նաև սոցիոդեմոգրաֆիկ կամ վարքագծային գործոնների վերլուծություն, որոնք կարող էին էականորեն բացատրել դեղակայունության տարածման մեխանիզմները, ինչպես նաև բացակայում է շարունակական (longitudinal) մոտեցումը, որը թույլ կտար գնահատել դեղակայունության դինամիկան ժամանակի ընթացքում:

Հարավային Աֆրիկայի փորձը հաստատում է, որ ՄԻԱՎ-ի գենետիկական բազմազանության, մոլեկուլային շտամային դինամիկայի և դեղակայունության համակարգային մշտադիտարկումը պետք է համակցվի ֆիլոգենետիկ և տարածական/տեղաբաշխական վերլուծություններով: Այս համակցված մոտեցումն ապահովում է շտամների շրջանառության վաղ կանխատեսումը, նպատակային միջամտությունների ճիշտ ուղղորդումը և ՀՌՎ ծրագրերի արդյունավետության զգալի բարձրացումը: Նման ինտեգրված մոդելը արժեքավոր ուսանելի մեխանիզմ է նաև Հայաստանի համար:

2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՊԱՏԱԿՆ ՈՒ ԽՆԴԻՐՆԵՐԸ

Հետազոտության նպատակը

Հետազոտել ՄԻԱՎ վարակի համաճարակաբանական դիտարկման համակարգի մոլեկուլային գենետիկական ուղեկցությունը և ՄԻԱՎ-ի դեղակայունության միտումները Հայաստանի Հանրապետությունում:

Հետազոտության խնդիրները

1. Իրականացնել պացիենտների հակառետրովիրուսային բուժման նկատմամբ հետևողականության, վիրուսային ծանրաբեռնվածության և CD4 բջիջների քանակի կլինիկական ցուցանիշների դինամիկայի, ինչպես նաև ՄԻԱՎ-1-ի կայունության մուտացիաների առկայության վերաբերյալ տվյալների համապարփակ վերլուծություն:
2. Անցկացնել բուժման ընթացքում հակառետրովիրուսային դեղամիջոցների նկատմամբ ՄԻԱՎ-1-ի կայունության զարգացման վերաբերյալ ուսումնասիրության, ներառյալ՝ ինտեգրազի ինհիբիտորներ (այսուհետ՝ ԻԻ) պարունակող սխեմաներով բուժում ստացողների շրջանում ՄԻԱՎ-1 նկատմամբ զարգացող դեղակայունության տարածվածությունը հետադարձ տրանսկրիպտազայի նուկլեոզիդային ինհիբիտորների (այսուհետ՝ ՀՏՆԻ), հետադարձ տրանսկրիպտազայի ոչ նուկլեոզիդային ինհիբիտորների (այսուհետ՝ ՀՏՈՆԻ) և պրոտեազայի ինհիբիտորների (այսուհետ՝ ՊԻ) խմբերի դեղերի նկատմամբ:
3. Գնահատել ՀՌՎ բուժման նկատմամբ հետևողականությունը ՄԻԱՎ-ով ապրող մարդկանց շրջանում հարցաթերթիկների միջոցով:
4. Անցկացնել ՀՌՎ բուժման վիրուսաբանական անհաջողության պատճառների և ինտեգրազի ինհիբիտորներ պարունակող սխեմաներով բուժում ստացող պացիենտների մոտ ՄԻԱՎ-1-ի դեղակայունության զարգացման համապարփակ վերլուծություն:
5. Նկարագրել վիրուսի տարբեր գենետիկական տարբերակների տարածվածությունը:
6. Անցկացնել շրջանառվող ՄԻԱՎ-1-ի գենետիկական բազմազանության համապարփակ ֆիլոգենետիկ վերլուծություն և նկարագրել ՀՀ-ում ՄԻԱՎ-1-ի

տարածման վերաբերյալ մոլեկուլային համաճարակաբանական իրավիճակը:

3. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍԱԿԸ

- ա. Համաճարակաբանական ռետրոսպեկտիվ և օպերատիվ հետազոտություն
- բ. Խաչաձև լայնակի հետազոտություն՝ թիրախային խմբի հարցման մեթոդաբանությամբ
- գ. Լաբորատոր մոլեկուլյար-գենետիկ հետազոտություն

4. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Հետազոտության մեջ ընդգրկվելու են 2022-2026թթ² ընթացքում «Ինֆեկցիոն հիվանդությունների ազգային կենտրոն» ՓԲԸ (այսուհետ՝ ԻՀԱԿ) այցելած և առնվազն 6 ամիս ինտեգրազայի ինհիբիտորներ պարունակող սխեմայով ՀՌՎ բուժում ստացող ու բուժման վիրուսաբանական անհաջողություն (վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը բարձր 500 պատճ/մլ-ից) ունեցող թվով 500 ՄԻԱՎ վարակով պացիենտներ:

Ուսումնասիրվելու է պացիենտների հիվանդության պատմագրերը, անցկացվելու է հարցում նախապես մշակված հարցաթերթերով և նմուշառվելու է կենսանմուշ (արյուն):

Ընդգրկման չափանիշներին համապատասխան պացիենտներ՝ համաձայն ԻՀԱԿ-ի տվյալների, տարվա ընթացքում միջինը 100 հոգի է լինում, այդ պատճառով նախատեսվում է հետազոտության մեջ ընդգրկել ընդհանուր 500 մասնակից:

Հետազոտությունն իրականացվելու է ԻՀԱԿ-ում: ԻՀԱԿ-ում է իրականացվում ՀՀ-ում բոլոր ՄԻԱՎ վարակով պացիենտների ախտորոշումը, ՄԻԱՎ վարակով պացիենտների հաշվառումը և դիսպանսեր հսկողությունը, ՀՌՎ դեղերով բուժումը և բուժման մոնիթորինգը: ԻՀԱԿ-ի լաբորատոր-ախտորոշման բաժանմունքում է իրականացվելու ՄԻԱՎ վարակով պացիենտների ՄԻԱՎ-1-ի գենետիկ բազմազանության և զգայունության վերաբերյալ հետազոտությունները:

ՀԵՏԱԶՈՏԱԿԱՆ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ.

1. Իրականացվելու է ռետրոսպեկտիվ և օպերատիվ համաճարակաբանական հետազոտություն
2. Օգտագործվելու է հարցման մեթոդաբանություն, Որպես հետազոտության գործիք մշակվել է հարցաթերթ, որի օգնությամբ հավաքագրվելու ՄԻԱՎ վարակով պացիենտների ժողովրդագրական, համաճարակաբանական, կլինիկական և լաբորատոր տվյալները:
3. Իրականացվելու է մասնակիցներից նմուշառված արյան լաբորատոր հետազոտություն՝ ՊՇՌ մեթոդով հետազոտություն՝ վիրուսային ծանրաբեռնվածության որոշման նպատակով, սեկվենավորում՝ ՄԻԱՎ-ի նուկլեոտիդային հաջորդականությունները որոշելու նպատակով:
4. Լաբորատոր հետազոտություններն իրականացվելու է ԻՀԱԿ-ի լաբորատոր-ախտորոշման բաժանմունքում, որտեղ է իրականացվում ՄԻԱՎ վարակով պացիենտների վիրուսային ծանրաբեռնվածության որոշումը, ՄԻԱՎ-1-ի գենետիկ բազմազանության և զգայունության վերաբերյալ հետազոտությունները:

5. ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԱՄԱՊԱՏԱՍԽԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԱՍՏԱՏՎԱԾ ԹԵՄԱՅԻՆ

Այս հետազոտությունը համապատասխանում է Երևանի Պետական Բժշկական Համալսարանի համաճարակաբանության ամբիոնի ռազմավարական նպատակներին՝ մասնավորապես ՄԻԱՎ վարակի համաճարակաբանական դիտարկման համակարգի մոլեկուլային գենետիկական ուղեկցության իրականացումը և ՄԻԱՎ-ի դեղակայունության նկատմամբ վերահսկմանը:

6. ԿՐԹԱԿԱՆ ԾՐԱԳՐԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿԱՑՈՒՅՑ

Կրեդիտային համակարգով դասընթացներ, քննություններ		Քանակ	Ժամանակահատված Աշուն/գարուն
1.	Ընդհանուր կրթական դասընթացներ	20 կրեդիտ	2026 գարուն
2.	Մասնագիտական դասընթացներ	20 կրեդիտ	2026 աշուն
3.	Որակավորման քննություններ	10 կրեդիտ	2026, 2028

7. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱՑՈՒՅՑ

Ուսումնառության ժամանակաշրջանում անհրաժեշտ գործառույթներ		Ժամանակաշրջան
1.	Սկզբնաղբյուրների վերլուծություն	2025-2030
2.	Հետազոտության մեթոդների տիրապետում	2025-2026
3.	Ընթացիք ատեստավորում (1)	2026
4.	Հետազոտությունների նյութերի հավաքում	2025- 2027
5.	Ընթացիք ատեստավորում (2)	2027
6.	Գիտական հոդվածների հրատարակում	2027-2029
7.	Ընթացիք ատեստավորում (3)	2028
8.	Մեփական հետազոտությունների արդյունքների հիման վրա Web of Science շտեմարանի Thomson Reuters կազմակերպության ազդեցության գործակից ունեցող ամսագրում գիտական հոդված	2028-2029
9.	Աշխատանքի ձևակերպում	2028
10.	Ամփոփիչ ատեստավորում	2029
11.	Զեկույցների ներկայացում	2026-2029
12.	Գործուղումներ	-
13.	Աշխատանքի նախնական փորձաքննություն	2029_ մայիս
14.	Ատենախոսության պաշտպանություն	2030

8. ԹԵՄԱՅԻ ՇՐՋԱՆԱԿՆԵՐՈՒՄ ԱՌԿԱ ՀՐԱՏԱՐԱԿՈՒՄՆԵՐ, ԳԻՏԱԿԱՆ ԶԵԿՈՒՑՈՒՄՆԵՐ

1. Kirichenko A., Kireev D., Lapovok I., Shlykova A., Lopatukhin A., Amirov R., Hovsepyan T., Arzakanyan V., Ibrahimova S., Mammadov F., Gasich E., Bunas A., Bekbolotov A., Iskanova B., Yakubov I., Sattorov S., Akimkin V. HIV-1 genetic diversity and transmitted drug resistance among newly diagnosed HIV positive individuals in Eastern European and Central Asian countries // eP151, HIV Medicine (2025), 26, (Suppl. 4), p. 389-391, <https://doi.org/10.1111/hiv.70104>. Abstracts of the 20th European AIDS Conference 2025, October 15–18, 2025, Paris, France
2. Տեր-Ստեփանյան Մ.Մ., Մեյմարյան Մ.Ա., Արզաքանյան Վ. Գ., Սահակյան Ս.Ս.: ՄԻԱՎ վարակի համաճարակաբանական առանձնահատկությունները հայաստանում 2020 - 2023թթ. ժամանակահատվածում: Հայ համաճարակաբանների, բժշկական մանրէաբանների և մակարոնաբանների VI համագումարի նյութեր Կ.Մ. Դեղձունյանի ծննդյան 100-ամյակին նվիրված գիտաժողով (միջազգային մասնակցությամբ), Երևան, 30-31 հոկտեմբեր 2024թ., էջ 77-82

9. ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՆ ՑԱՆԿ

1. Клинические рекомендации «Анализ лекарственной устойчивости ВИЧ» // Лабораторная служба. – 2017. – №3. – 21 с.
2. Лекарственная устойчивость ВИЧ / М.Р. Бобкова — Москва: Человек, 2014. — 288 с.
3. Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ в России (2013–2021 гг.) / А.А. Кириченко, Д.Е. Киреев, А.В. Шлыкова [и др.] // Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. — 2021. — № 11 (3). — С. 53–62.
4. Лекции по ВИЧ-инфекции / под ред. В. В. Покровского. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 848 с.
5. Уровень и структура лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов с момента начала применения антиретровирусной терапии в Российской Федерации / А.А. Кириченко, Д.Е. Киреев, А.Э. Лопатухин [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2019. — № 11(2). — С. 75–83.
6. HIVDB Users Guide. — URL: https://hivdb.stanford.edu/pages/documentPage/user_guide.pdf (accessed: 20.04.2022).
7. Hoffmann, C. HIV 2015/2016. — Hamburg, Germany: Medizin Fokus Verlag, 2015. – 775 p.
8. Li, J.Z. Clinical Implications of HIV-1 Minority Variants / J.Z. Li, D.R. Kuritzkes // Clinical Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 56, № 11. – P. 1667–1674.
9. Li, J.Z. Low-Frequency HIV-1 Drug Resistance Mutations and Risk of NNRTI-Based Antiretroviral Treatment Failure: A Systematic Review and Pooled Analysis / J.Z. Li // JAMA. – 2011. – Vol. 305, № 13. – P. 1327.

10. Minority HIV-1 Drug Resistance Mutations Are Present in Antiretroviral Treatment–Naïve Populations and Associate with Reduced Treatment Efficacy / J.A. Johnson, J.-F. Li, X. Wei [et al.] // PLoS Med. – 2008. – Vol. 5, № 7. – P. e158.
11. Minority Quasispecies of Drug-Resistant HIV-1 That Lead to Early Therapy Failure in Treatment-Naïve and -Adherent Patients / K.J. Metzner, S.G. Giulieri, S.A. Knoepfel [et al.] // Clin Infect Dis. – 2009. – Vol. 48, № 2. – P. 239–247.
12. World Health Organization. WHO/HIVResNet HIV drug resistance laboratory operational framework. – 2017. – 67 p.

Գիտական ղեկավար՝

ստորագրություն

Հայցորդ՝

ստորագրություն

հեռախոս քչչ. 091 77 65 31

e-mail: arzakanyanvardan@gmail.com