

## UNOFFICIAL TRANSLATION

This document has been translated from its original language using DeepL Pro (AI translation technology) in order to make more content available to HIV Justice Academy users. We acknowledge the limitations of machine translation and do not guarantee the accuracy of the translated version.

No copyright infringement is intended. If you are the copyright holder of this document and have any concerns, please contact [academy@hivjustice.net](mailto:academy@hivjustice.net).

## TRADUCTION NON OFFICIELLE

Ce document a été traduit de sa langue d'origine à l'aide de DeepL Pro (une technologie de traduction en ligne basée sur l'intelligence artificielle) pour offrir aux utilisateurs de HIV Justice Academy une plus grande sélection de ressources. Nous sommes conscients des limites de la traduction automatique et ne garantissons donc pas l'exactitude de la traduction.

Aucune violation des droits d'auteur n'est intentionnelle. Si vous êtes le détenteur des droits d'auteur associés à ce document et que sa traduction vous préoccupe, veuillez contacter [academy@hivjustice.net](mailto:academy@hivjustice.net).

## TRADUCCIÓN NO OFICIAL

Este documento fue traducido de su idioma original usando DeepL Pro (una aplicación web basada en inteligencia artificial) a fin de facilitar la lectura del contenido para los usuarios de la HIV Justice Academy. Reconocemos las limitaciones de las traducciones realizadas a través de este tipo de tecnología y no podemos garantizar la precisión de la versión traducida.

No se pretende infringir los derechos de autor. Si usted es el titular de los derechos de autor de este documento y tiene alguna duda, pónganse en contacto con [academy@hivjustice.net](mailto:academy@hivjustice.net).

## НЕОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД

Этот документ был переведен с языка оригинала с помощью DeepL Pro (технологии перевода на основе искусственного интеллекта), чтобы обеспечить доступ пользователей Академии правосудия по ВИЧ к большему объему контента. Мы отдаем себе отчет в ограниченных возможностях машинного перевода и не гарантируем точности переведенной версии документа

Мы не имели намерения нарушить чьи-либо авторские права. Если вам принадлежат авторские права на этот документ, и у вас имеются возражения, пожалуйста, напишите нам на адрес [academy@hivjustice.net](mailto:academy@hivjustice.net)

# Филогенетический анализ как инструмент судебной экспертизы при расследовании случаев передачи ВИЧ-инфекции

Ана В. Abecasis<sup>a,b</sup>, Марта Пингарильо<sup>a</sup> и  
Анне-Мике Вандамме<sup>a,b</sup>

Поскольку ВИЧ является быстро эволюционирующим вирусом, геномные последовательности ВИЧ от нескольких человек могут быть использованы для исследования их принадлежности к сети передачи. Начиная с печально известного "дела дантиста из Флориды" в начале 1990-х годов, филогенетический анализ неоднократно использовался в суде в качестве инструмента судебной экспертизы при расследовании случаев передачи ВИЧ, например, когда один или несколько истцов утверждают, что ответчик незаконно заразил их ВИЧ. Такие случаи могут возникать как в контексте уголовного законодательства, специфичного для ВИЧ-инфекции, - в странах, где передача ВИЧ-инфекции специально криминализована, - так и в контексте общего законодательства, например, при применении законов о физическом или сексуальном насилии к делам, связанным с ВИЧ. Хотя филогенетический анализ как метод судебной экспертизы при расследовании случаев передачи ВИЧ-инфекции получил широкое распространение в ряде стран, методология еще не стандартизирована, что иногда приводит к необоснованным выводам. В данном обзоре литературы мы рассматриваем судебные расследования по делам о ВИЧ, опубликованные в научной литературе, а также методологические аспекты, важные для применения и стандартизации методов филогенетического анализа в качестве судебно-экспертного инструмента. Филогенетические методологии быстро совершенствуются, так что в последнее время для оценки того, соответствует ли филогенетический анализ передачи обвинением или противоречит им, используются филогенетическая родственность, направленность передачи и время появления узлов на дереве. Мы пришли к выводу об отсутствии согласованности между методами, используемыми при расследовании судебных дел, и о необходимости определения руководящих принципов для использования филогенетическими судебными экспертами при рассмотрении дел о передаче ВИЧ в суде.

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. Все права защищены.

*ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА 2018, 32:543- 554*

Ключевые слова: суд, судебная экспертиза, ВИЧ, филогенетика, передача

## Введение

- (1) Быстрая эволюция ВИЧ позволяет изучать сети передачи ВИЧ-1 инфекции.
- (2) Расследование передачи ВИЧ как инструмент судебной экспертизы происходит часто. Это может происходить в контексте уголовного или гражданского права, как в рамках закона,

специфичного для ВИЧ, так и без него.

- (3) Горячие темы, обсуждаемые в настоящее время в контексте судебно-медицинской экспертизы передачи ВИЧ, включают в себя

можно ли  
установить  
направление  
передачи, можно ли  
исключить  
промежуточные  
связи и можно ли  
получить данные о  
времени передачи  
ВИЧ.

дивергенция ВИЧ  
настолько велика, что  
один и тот же индивидум  
содержит целый рой  
генетически слегка  
отличающихся вирусов -  
"квазивидов" [1]. Во время  
передачи инфекции  
передается один или  
несколько вариантов  
этого вируса и

## Генетическая

---

<sup>a</sup>Глобальное здравоохранение и тропическая медицина (GHTM), Instituto de Higiene e Medicina Tropical/Universidade Nova de Lisboa (IHMT/ UNL), Лиссабон, Португалия, и<sup>b</sup> Клиническая и эпидемиологическая вирусология, отделение микробиологии и иммунологии, Институт медицинских исследований Rega, Клиническая и эпидемиологическая вирусология, KU Leuven - Университет Левена, Левен, Бельгия.

Корреспонденция: Ana B. Abecasis, PhD, MD, PharmD, Глобальное здравоохранение и тропическая медицина (GHTM), Instituto de Higiene e Medicina Tropical/Universidade Nova de Lisboa (IHMT/UNL), Лиссабон, Португалия.

E-mail: ana.abecasis@ihmt.unl.pt

Принято: 26 июня 2017 г.; пересмотрено: 27

ноября 2017 г.; принято: 11 декабря 2017 г.

DOI:10.1097/QAD.0000000000001728

впоследствии  
расходятся у вновь  
инфицированного  
индивида, так что  
эпидемиологически  
связанные индивиды  
никогда не заражаются  
одним и тем же вирусом [2].  
Эта огромная  
генетическая  
вариативность успешно  
используется для  
исследований в  
масштабах эпидемии, для  
изучения эволюционной  
истории и филогеографии  
[3,4], и в локальном  
масштабе, для изучения  
сетей передачи ВИЧ-1  
пациентам [5,6].

Филогенетический  
вывод стал стандартным  
способом  
охарактеризовать сети  
передачи ВИЧ-1. Это может  
быть использовано для  
понимания передачи, для  
помощи в разработке  
лучших инициатив по  
профилактике  
общественного  
здравоохранения [5,6] или  
для изучения передачи  
лекарственной  
устойчивости [7]. Кроме  
того, этот метод  
используется в суде как  
часть доказательств в  
попытках доказать или  
опровергнуть факт  
передачи вируса между  
ответчиком и истцом.

Расследование случаев  
передачи ВИЧ  
происходит в рамках  
уголовного или  
гражданского права.  
Уголовное право имеет  
дело с преступностью и  
правовым наказанием за  
уголовные преступления.  
Гражданское право  
рассматривает споры  
между отдельными лицами,  
между организациями  
и/или между ними.  
Согласно гражданскому  
праву, результатом  
спора является  
компенсация ущерба или  
вреда и/или судебный  
запрет; согласно  
уголовному праву,

ответчик признается  
невинным или виновным,  
а в случае виновности  
подвергается наказанию,  
связанному или не  
связанному с лишением  
свободы, которое часто  
сопровождается  
общественным осуждением  
в СМИ и, иногда,  
пожизненной  
регистрацией  
сексуальных  
преступников (в  
юрисдикциях, где  
судебные преследования  
в связи с ВИЧ считаются  
сексуальными  
нападениями). Уголовное  
законодательство,  
связанное с этим  
вопросом, варьируется от  
страны к стране.  
Уголовное  
преследование может  
осуществляться в  
соответствии с  
специфическими  
законами о ВИЧ (около 70  
стран имеют уголовные  
законы о ВИЧ) или в  
соответствии с общими  
уголовными законами или  
законами об  
общественном  
здравоохранении, такими  
как угроза, отравление,  
физическое или  
сексуальное нападение и  
даже убийство. Известно,  
что по крайней мере 32  
страны применяют общие  
законы или законы об  
общественном  
здравоохранении, а три  
страны (Австралия, Дания и  
США) применяют как  
специфические для ВИЧ,  
так и общие уголовные  
законы [8,9]. В уголовных  
делах, связанных с  
обвинениями в передаче  
ВИЧ-1, судебная  
экспертиза ВИЧ иногда  
используется для  
доказательства времени  
и направления передачи,  
чтобы показать, что  
обвиняемый заразил  
истца и что обвиняемый  
знал о своем ВИЧ-  
положительном диагнозе  
в момент предполагаемой  
передачи [10].

Технология ДНК-  
профилирования успешно

использовалась для  
установления связи  
между подозреваемыми и  
местами преступления,  
идентификации жертв  
несчастных случаев,  
катастроф и войн или  
оправдания ошибочно  
осужденных заключенных,  
поскольку геном  
человека остается  
относительно  
неизменным в течение  
жизни. Однако для ВИЧ-  
инфицированных людей  
эта проблема становится  
гораздо более сложной,  
поскольку каждый  
пациент является  
квазивидом динамично  
развивающихся вирусных  
штаммов. Насколько  
различны вирусы у двух  
эпидемиологически  
связанных людей, зависит  
от многих факторов и до  
сих пор не может быть  
надежно предсказано. Тем  
не менее,  
филогенетические  
выводы пытаются  
восстановить  
молекулярную  
эпидемиологию вирусов.  
Когда гипотезы a-priori могут  
быть построены на основе  
контакта

Филогенетический  
анализ может быть  
использован для  
получения ограниченных  
выводов об  
эпидемиологических  
связях между  
вовлеченными лицами в  
контексте  
взаимоотношений  
вирусов с  
соответствующими  
местными контролями.  
Следовательно,  
филогенетический  
анализ неоднократно  
использовался в  
качестве судебно-  
медицинского метода  
для изучения того,  
совместима ли связь  
между вирусами,  
инфицирующими набор  
индивидуумов, или  
противоречит тому, что  
вирус передавался  
непосредственно между  
ними [10].

Тем не менее, существуют  
опасения относительно  
филогенетического  
анализа, в частности,  
может ли он указать  
направление передачи,  
время передачи ВИЧ и  
можно ли исключить  
промежуточные связи [10,11].  
Установление времени  
заражения, в частности,  
имеет большое значение,  
поскольку одним из  
требований,  
предъявляемых к  
умопомешательству (*mens rea*),  
например, безрассудству,  
которое должно быть  
доказано, является то,  
что заражение произошло  
после того, как  
обвиняемый узнал о своем  
ВИЧ-положительном  
статусе. В более поздних  
делах использовался  
филогенетический и  
популяционно-  
генетический анализ для  
оценки  
приблизительного  
временного промежутка  
заражения.

Помимо  
исследовательских  
дел, филогенетический

анализ в суде предполагает дополнительную, строгую осторожность в отношении того, что результаты могут показать в конкретном случае, когда обвиняемый предстает перед судом. В связи с этим в данном обзоре собраны судебные дела по всему миру, имеющие огромное значение для судебной экспертизы ВИЧ. Поскольку филогенетический анализ для расследования случаев передачи инфекции расширяется во всем мире, к надлежащему использованию этих методов в суде должны применяться самые строгие стандарты. Описание всех опубликованных случаев доступно в дополнительных материалах (Suppl. 1, <http://links.lww.com/QAD/B207>). Хотя расследования передачи ВИЧ в судебной медицине стали очень распространенными, научная публикация таких исследований снижается, учитывая отсутствие новизны. Таким образом, многие из зарегистрированных случаев уже не так свежи.

согласуется ли дерево с обвинениями или противоречит им. Два других очень важных аспекта - это определение периода инфекционного окна на основании результатов серологических или молекулярных исследований и тщательное отслеживание контактов для выявления потенциальных других источников инфекции, которые должны быть включены в анализ. Учитывая, что лечение может предотвратить передачу инфекции [12,13], также важно определить, был ли обвиняемый заражен на момент события. Мы

## В суде результаты филогенетического анализа необходимо рассматривать в контексте

### ДРУГИХ ВИДОВ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Филогенетическое исследование является лишь одним из многих шагов, необходимых для того, чтобы сформулировать выводы, которые можно сделать на основе филогенетического дерева: то есть сделать вывод

не смогли найти данные об этом типе доказательств в обсуждаемых статьях, поэтому мы не можем прокомментировать, как они использовались для интерпретации филогенетических результатов.

штаммы, все альтернативные сценарии также правдоподобны (рис. 1):

- (1) ответчик был заражен истцом, а не наоборот;
- (2) существует третья сторона с аналогичным вирусным штаммом, что связывает ответчика и истца;
- (3) и истец, и ответчик были инфицированы одним или несколькими третьими лицами с аналогичными вирусными штаммами;

### **Одна конкретная топология с одним деревом совместима с несколькими альтернативными сценариями передачи данных**

Невозможно знать наверняка, что все лица, вовлеченные в сеть передачи данных, были взяты на пробу. Отсутствие связей необходимо оценивать путем отслеживания контактов, а это зависит от показаний обвиняемого и истца, а также других возможных свидетелей. Поэтому при реконструкции истории передачи по филогенетическому дереву в контексте судебной экспертизы никогда не следует полагать, что все звенья известны. Жалобщики должны вспомнить или быть готовыми полностью раскрыть все рискованные контакты [14].

Результаты филогенетического анализа следует интерпретировать с осторожностью, будь то использование популяционного секвенирования, множественных клонов или секвенирования следующего поколения (NGS). При использовании популяционного секвенирования, если филогенетический анализ показывает, что два исследуемых штамма более родственны друг другу, чем контрольные

других людей) [15-18].

- (4) истец уже был ВИЧ-положительным и был повторно инфицирован другим штаммом либо ответчиком, либо третьим лицом [10].

Во многих случаях, рассмотренных в настоящем документе (Таблица 1 и Дополнение 1, <http://links.lww.com/QAD/B207>), моnofилетическая кластеризация была значительной, и судебные расследования позволили исключить промежуточные контакты, в то время как других контактов риска выявить не удалось. Как проводилось отслеживание контактов, часто не описывалось, отчасти потому, что те, кто проводит отслеживание контактов, не совпадают с теми, кто проводит филогенетический анализ. Тем не менее, часто ясно, что для подтверждения или опровержения гипотезы о передаче инфекции использовались другие доказательства (например, время сероконверсии, физическое обследование, ВИЧ-статус других членов семьи, свидетельства

### Филогенетика может быть использована для оправдания отдельных лиц

Есть примеры, когда информация, содержащаяся в топологии дерева, использовалась для оправдания отдельных лиц. В случае нозокомиальной инфекции, описанном в [19], где две медсестры были потенциальным источником заражения пациента, вирус от медсестры 1 значительно группировался в отдельном кластере. Филогенетический анализ имел решающее значение для исключения медсестры 1 как источника. Кроме того, топология дерева, реконструированного в [20] был использован в качестве доказательства передачи вируса от ВИЧ-инфицированного хирурга к его пациенту. Действительно, кажется логичным оправдывать некоторых, кластер которых значительно отделен от истца. Однако чем больше времени прошло с момента событий, тем выше вероятность того, что дальнейшая передача разделяет вирусы, инфицирующие связанные между собой

Филогенетическое дерево Совместимые сценарии

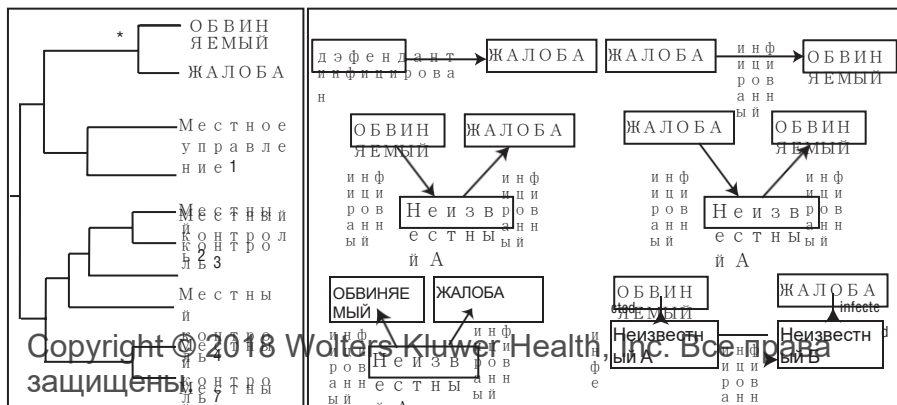




Рис. 1. Гипотетическое филогенетическое дерево для расследования передачи ВИЧ. Когда обвиняемый и истец образуют монофилетический кластер, имеющий значительную поддержку, альтернативные сценарии не могут быть исключены. Поскольку полная выборка всех пациентов с ВИЧ (или, по крайней мере, из эпидемиологически релевантной популяции, которая является местной по отношению к расследуемым сторонам) неосуществима, невозможно узнать, принадлежат ли (и сколько) других лиц к той же цепи передачи. \*Статистически значимая поддержка данного кластера.

Таблица 1. Список расследований передачи, в которых филогенетический анализ использовался в качестве судебно-медицинского метода.

Криминалистический контекст	Тип дела	Отслеживание контактов	Филогенетический метод	Геномный регион	Критерии отбора средств контроля	Анализ геномных подписи	Результат	Приговор	Публикация и дата
Первый флоридский стоматолог	Эпидемиологический	1100 пациентов (7)	MP	env	Две клиники по лечению ВИЧ, расположенные в пределах 90 миль от стоматолога	Да	Доказательства не позволили отбросить гипотезу о передаче	-	Ои и др. (1992) [24]
Дело об изнасиловании в Швеции	Уголовное		де лон АМЛ, МП и НЖ		Тот же географический регион, тот же риск группа	Да	Доказательства не позволили отбросить гипотезу о передаче инфекции	Осужденный Альберт	(1993, 1994) [15,18]
Случай переливания крови	Эпидемиологические расследование	416 пациентов	про тир ова ны ара лле льн ое		gag10 штаммы ВИЧ-1, в основном выделенные в США	Нет	До казате льства прот ив пер ед ачи	-	Холмс (1993) [20]
Вторая Флорида дело стоматолога	Эпидемиологический расследование	1279 пациентов (28 признаны инфицированными)	NJ Нью-Джерси	env	Информация недоступна	Нет	Доказательства против передача	-	Джаффе (1994) Suppl. 1, <a href="http://links.lww.com/QAD/B207">http://links.lww.com/QAD/B207</a> - [6]
Первый случай заболевания дантиста во Флориде	Эпидемиологическое расследование	1100 пациентов прошли тестирование (7 были признаны инфицированными)	MP	env	Две клиники по лечению ВИЧ, расположенные в пределах 90 миль от стоматолога	Да	Неубедительно	-DeBru (1995) [27]	
Первый случай заболевания дантиста во Флориде	Эпидемиологическое расследование	1100 пациентов прошли тестирование (7 были признаны инфицированными)	предшествующих 10 лет; еще 475 человек, которые попросили пройти тестирование после того, как узнали об этом случае		Оценка кладограммы [расследованные анализы Парно расстояние, ML, NJ]	env	Две клиники по лечению ВИЧ, расположенные в пределах 90 миль от стоматолога		эталонные последовательности
Акушер/гинеколог Великобритании	Эпидемиологическое расследование	Пациенты, которым инфицированный врач проводил хирургические операции в течение		env		env	ВИЧ-1-позитивный член одного "полового круга"; установленная пара передачи от мужчины к женщине; установленная тройка передачи; публичные		

Отсутстви  
е  
до  
каз  
ате  
ль  
ств  
не  
по  
з  
во  
ли  
ло  
от  
бр  
ос  
ит  
ь  
г  
и  
по  
те  
зу  
оп  
е  
ре  
да  
че  
ин  
фе  
к  
ци  
и

-

К  
р  
э  
н  
д  
а  
л  
л  
(  
1  
9  
9  
5  
)  
S  
u  
p  
p  
l  
.  
1  
.  
h  
t  
t  
p  
:  
/  
/  
l  
i  
n  
k  
s  
.  
l  
w  
w  
.  
c  
o  
m  
/  
Q  
A  
D  
/  
B  
2  
0  
7  
-  
[  
4  
]  
A  
g  
n  
o  
l  
d

Доказательства прот (в передачи  
1  
9  
9  
5  
)

S  
u  
p  
p  
l  
.  
1  
.  
h  
t  
t  
p  
:  
/  
/  
l  
i  
n  
k  
s  
.  
l  
w  
w  
.  
c  
o  
m  
/  
Q  
A  
D  
/  
B  
2  
0  
7  
-  
[  
8  
]  
X  
o  
c  
h  
u  
l  
и  
(  
1  
9  
9  
5  
)  
S  
u  
p  
p  
l  
.  
1  
.  
h  
t  
t  
p  
:  
/  
/  
l  
i  
n  
k  
s  
.  
l  
w  
w  
.  
c  
o  
m  
/  
Q  
A  
D  
/  
B  
2  
0  
7  
-  
[  
9  
]

/  
l  
i  
n  
k  
s  
.  
l  
w  
w  
.  
c  
o  
m  
/  
Q  
A  
D  
/  
B  
2  
0  
7  
-  
[  
9  
]

Нет

Доказательства прот (в передачи

Вспышка в тюрьме Гленохил	Эпидемиологическое расследование	Из 378 заключенных, которые находились в заключении в период проведения исследования, 227 (60%) согласились на консультацию и 162 (43%) - тест на ВИЧ	MLgag	, env	Два предыдущих заключенных этой тюрьмы, которые были предполагаемыми источниками вспышки, жена одного из заключенных, неродственные шотландские пациенты, неродственный субтип B	Нет Доказательства, подтверждающие вспышку в тюрьме, получены из источника	-	Тейлор (1995), BMJ [53] Иррелл (1997) [54]
Инфекция от пациента как хирургу	Эпидемиологическое расследование	3004 пациента, которым хирург проводил хирургические операции после момента заражения	По парно расс тояние, NJ, ML	env, gag	Референсные последовательности различных ВИЧ-1 подтипы	Отсутствие доказательств не позволило отбросить гипотезу о передаче инфекции	-	Бланшар (1998) Suppl. 1, <a href="http://links.lww.com/QAD/B207">http://links.lww.com/QAD/B207</a> - [11]
Дело о сексуальном насилии в Германии	Уголовное дело	Нет Доказательства не позволяют	NA NJ	env	Информация недоступна	отбросить гипотезу о передаче	Обвиняемый признался в преступлении после того, как ему были представлены данные; информация о приговоре суда нет	Banaschack (2000) [16]
Случай в парижской хирургии	Эпидемиологическое расследование	2 ВИЧ-положительные медсестры хирургического персонала	ML и MPpol люди из	, env	HIV-1 инфицированные одна и та же географическая зона	Доказательства против передачи от медсестры 1; нет доказательств против передачи от медсестры 2	-	Гужон (2000) [19]
	отслеживание		ссылка на подозреваемого			Доказательства не позволили отбросить гипотезу о передаче инфекции	Подсудимый осужден за умышленную неосторожную передачу ВИЧ-инфекции	Бёрч (2000) [21]

Безрассудная передача ВИЧ в Австралии	Уголовное дело	Сексуальные контакты подозреваемый и контакт	Попарное расстояние, ML, MP и NJ	кляп, зависть	Пациенты из одной географической регион без эпидемиологических	Да			
Гленохилюнеосторожнаяпередача ВИЧ	Уголовное дело	Этот же анализ, что и при вспышке в тюрьме Гленочил, использовался во втором судебном деле	MLgag		, envЭтот был тот же анализ вспышке в тюрьме Гленочил, использованный во втором судебном деле	noEvidence	не позволяет отбросить гипотезу о передаче инфекции	5 лет лишения свободы	Птица (2001) [56]
Дело тренера из Дании дело 10 мальчиков, тренируемых	Уголовное дело	подозреваемых	ML, MP и NJgag	, pol, env 14	неродственных ВИЧ-1 инфицированных	Да	Доказательства не позволили отбросить гипотезу о передаче инфекции	Обвиняемый приговорен к 6 годам лишения свободы	Мачука (2001) [17]

Таблица 1 (продолжение)

Криминалистический контекст	Тип дела	Отслеживание контактов	Филогенетический метод	Геномный регион	Критерии отбора средств контроля	Анализ геномный подписи	Результат	Приговор	Публикация и дата
Луизиана	Уголовное дело	Все сексуальные контакты	MP, ME, байесовский	политика, окружающая среда	32 элемента управления, выбранные из того же	Нет	Доказательства не позволили	Подсудимый осужден на	Метцкер (2002)
гастроэнтеролог		ответчика			местный мегаполис		отбросить гипотезу о передаче	50 лет для вторая попытка убийство	Suppl. 1, <a href="http://links.lww.com/QAD/B207">http://links.lww.com/QAD/B207</a> - [27]
Сексуальное насилие в ходе уголовного дела	профессионал	NA	ML, Байесовский,	экология, политика	Контроли, собранные из двух местных больницы на основе эпидемиологические критерии географическая зона, время заражения, соответствие возраста и группы риска b10 контроль базы данных BLAST на заявитель	Нет	Доказательства не позволили	-	Лемей (2005) [28]
Ливия	иностранн врач	Уголовное дело	NA	ML и Байесовский	кляп	Нет	Поддержка длительного пребывания	Все обвиняемые освобождены	де Оливейра (2006) [46]
дело сотрудников			MCMC, молекулярный Анализ часов		Публичные эталонные последовательности, наиболее близкие к последовательности ВИЧ-инфицированных детей, отобранных с помощью BLAST		нозокомиальная передача в больнице		
Дело Вашингтона и два уголовных дела	Никаких других контактов	Никаких других контактов	NJ, ML, Байесовский	политика, окружающая среда	Местный контроль и Генбанк	Нет	Доказательства не позволили	Техас: Ответчик	Скадуто (2010) [44]
Техасское дело					последовательности, наиболее близкие к последовательностям случаев, отобранных с помощью BLAST		отбросить гипотезу о передаче	обвиняемый в намеренно, сознательно и неосторожное причинение "серьезные телесные повреждения травма" до 6 женщин партнеры; Дело Вашингтона: Подсудимый обвиняется с намерением нанести "тяжкие телесные вред" 17 женщинам партнеры	
Сексуальные вечеринки в	Уголовное дело	Лица, присутствующие на	NJ, байесовский	экология, политика	Представитель эталонных последовательностей	Нет	Доказательства не позволили	Подсудимые, признанные виновными (неясно из литература, что были обвинения)	van der Kuyl (2011) [45]
Нидерланды		частные встречи и организация секс-вечеринок тремя подозреваемыми			голландской эпидемии ВИЧ, полученный из плазмы крови амбулаторные пациенты, инфицированные субтипом В посещение Академического медицинского Центра в Амстердаме, The Нидерланды, в период между 2005 и 2009		отбросить гипотезу о передаче		
Совместное грудное вскармливание	Эпидемиологический	Семья младенца	ML, Байесовский	pol	100 штаммов подтипа С из того же	Нет	Доказательства не позволили	-	Goedhals (2012) [29]
и	расследование				географический район (Свободное государство Провинция, Южная Африка)		отбросить гипотезу о передаче		
Валенсийский анестезиолог	Эпидемиологический	Все пациенты, у которых перенес операцию в в двух больницах, где подозреваемый работал	NJ, ML	NS5B, E1-E2	44 образца от инфицированных лиц с ВГС-1a в г. Валенсия, которая не была связана с вспышка, основанная на эпидемиологические данные, которые Сыворотки хранились при температуре -80 °C в	Нет	Доказательства не позволили	Подсудимый осужден за профессионал халатность	Gonza'lez-Candelas F (2013) [47]
	расследование						отбросить гипотезу о передаче		

Совместное использование маникюрных инструменты	Эпидемиологический расследование	NA	Байесовский, молекулярный Анализ часов	экология, политика	местных больницах. Эти образцы использовались в качестве местного контроля Пациенты из одной географической области; эталонные последовательности из государственных базы данных	Да (анализ УЦП)	Улики не позволили отбросить гипотезу о	-	Мацуда (2014) [48]
Юньнань сексуальный передача	Уголовное дело	NA	Попарное расстояние, NJ, Байесовский, рекомбинация профиль (сканирование ботинок).	кляп, поль, eptv	Местные органы управления, выбранные из отдельных лиц на основе эпидемиологические критерии географический регион, группа риска и время постановки диагноза	Нет	Доказательства не позволили отбросить гипотезу о передаче	NA	Chen (2015) Suppl. 1, <a href="http://links.lww.com/QAD/B207">http://links.lww.com/QAD/B207</a> - [29]

Полное описание дел можно найти в **Дополнительных материалах**, <http://links.lww.com/QAD/B207>, где дело перечислено в соответствии с типом обвинения и идентифицировано с судебномедицинским контекстом из колонки **1**, выделенным жирным шрифтом. В таблице дела упорядочены по дате публикации, сначала идут самые старые дела. **BLAST** - базовый инструмент поиска локальных назначений; **DRM** - мутация лекарственной устойчивости; **MCMC** - цепь Маркова Монте-Карло; **ML** - максимальное правдоподобие; **MP** - максимальная парсимония; **NA** - нет данных; **NJ** - соединение соседей.

индивидуумов, как это можно оценить в [21]. В этом случае временной интервал более 2 лет потенциально мог привести к разделению прямой связи путем дальнейшей передачи.

**Потенциальные сбивающие факторы в филогенетическом анализе, такие как конвергентная эволюция, должны учитываться и корректироваться в судебно-медицинских расследованиях**

Замешательство, влияющее на топологию, - это конвергентная или параллельная эволюция, как показано в [22]. При восстановлении структуры цепи передачи инфекции от пациентов, прошедших лечение, Лемей и др. обнаружили, что филогенетический анализ, основанный на гене *pol*, несовместим с известной историей передачи инфекции. Однако после исключения позиций кодонов, связанных с лекарственной устойчивостью, филогения стала совместима с историей передачи. В отличие от гена *pol*, результаты, полученные при выравнивании гена *gp41*, были полностью совместимы с историей передачи. Действительно, некоторые образцы были взяты после неудачной терапии, и разница между деревом *pol* и *env* может быть объяснена селективным давлением лекарственных препаратов, что привело к параллельной эволюции. После этой статьи мутации лекарственной устойчивости обычно удаляются из выравниваний *pol* перед проведением филогенетического анализа исследований передачи. Другие факторы, потенциально

ведущие к конвергентной эволюции, включают тип антигенов лейкоцитов человека у пациентов и адаптацию ВИЧ к нейтрализующим антителам, действующим на *env* [23,24].

**Анализ кластеров передачи ВИЧ-1 необходимо проводить в контексте местной эпидемии**

Кластер передачи ВИЧ-1 был определен как набор последовательностей ВИЧ-1, которые объединяются неслучайно и связаны с их эпидемиологией [25]. Даже если два человека филогенетически и эпидемиологически связаны, это само по себе не может служить доказательством того, что человек А заразил человека Б. Количество генетических различий между штаммами ВИЧ человека, передавшего инфекцию, и человека, получившего ее, зависит от многих факторов, включая время, прошедшее с момента заражения, принимаемую терапию, иммунное давление и возможные последующие события суперинфекции. Поэтому топология и эволюционные расстояния дерева, соединяющего ответчика и истца (истцов), должны рассматриваться в контексте эпидемии. Включение в анализ контролей, а также всех, кто был выявлен при отслеживании контактов, и, в конечном счете, других известных связанных инфекций, является критически важным для перевода филогенетической связи, присутствующей в реконструированном кластере передачи, в значимую эпидемиологическую связь.

В первом случае со



стоматологами Во  
Флориде уже  
использовались  
местный контроль и  
отслеживание  
контактов. Однако это  
дело подверглось  
критике за то, как были  
отобраны контрольные  
органы: они были  
отобраны в клиниках,  
которые

не были достаточно  
близки к потенциальному  
очагу передачи [26-28]. После  
этого случая в  
большинстве  
исследований (Таблица 1)  
было принято, что набор  
контролей должен  
содержать как можно  
больше локальных  
последовательностей, не  
имеющих прямой связи со  
случаем. Критериями для  
местных контрольных  
штаммов чаще всего были  
то же географическое  
происхождение, та же  
группа риска или тот же  
подтип, что и у источника, и у  
ответчика, часто наборы  
были разными, если эти  
критерии отличались у  
обеих сторон.

В последнее время стало  
обычной практикой  
также включать  
наиболее похожие  
последовательности,  
выбранные в качестве  
контролей базы данных,  
используя поиск BLAST [29,30].  
Цель - найти  
последовательности,  
кластеризующиеся с  
последовательностью  
запроса, и поскольку  
потенциальная  
кластеризующаяся  
последовательность не  
обязательно является  
наиболее похожей,  
принято добавлять не  
менее 10 наиболее  
последовательностей  
на последовательность  
запроса [31]. Это связано с  
тем, что возможность  
оправдания  
обвиняемого, если он  
действительно не был  
источником инфекции,  
зависит от того,  
насколько близко  
контрольные штаммы к  
штаммам случая. Чем  
ближе контрольные  
штаммы, тем больше  
вероятность того, что  
штаммы ответчика и  
источника будут разделены в  
дереве, если их не  
связать. Однако в  
большинстве упомянутых

случаев (Таблица 1) это либо не было сделано, либо об этом не сообщалось (нет данных).

Часто бывает трудно получить соответствующие контрольные образцы, если местные последовательности не были депонированы в публичных базах данных. Тогда судебно-медицинским экспертам приходится прибегать к отбору проб у местного инфицированного населения, что ставит этические вопросы. Создание общенациональных баз данных, содержащих последовательности и ограниченную анонимизированную информацию от всех пациентов с ВИЧ-1 в пробах, является задачей общественного здравоохранения во многих странах; однако не все консорциумы готовы делиться своими данными, отчасти для того, чтобы избежать их использования в судебных делах.

Контроли, использованные до настоящего времени, эпидемиологически и по времени относятся к исследуемым сторонам. В некоторых исследованиях для определения набора контролей использовалось отслеживание контактов, в других - определение на основе группы риска, географических или подтиповых критериев, но чаще всего не упоминается использование BLAST-поиска. Таким образом, контрольные группы, включенные в анализ, были отобраны с использованием противоречивых

критериев.

### Анализ геномной области *pol* имеет преимущества перед использованием других геномных областей для судебного расследования

В таблице 1 мы приводим список геномных регионов, использованных для анализа, проведенного в различных судебных делах. В большинстве случаев используется *env*; в некоторых случаях анализ *env* сочетается с анализом другого геномного региона, либо *gag*, либо *pol*. Только в одном деле анализировались три геномных региона (*gag*, *env* и *pol*) [17]. Лейтнер и др. [32] пришли к выводу, что точность реконструированной топологии дерева в большей степени зависела от того,

количество учитываемой генетической информации, чем используемые методы филогенетической реконструкции. При исследовании шведской цепи передачи, включающей девять пациентов, он обнаружил, что геномный фрагмент V3 дает более точные результаты реконструкции филогенетической истории, чем фрагмент p17. Однако сочетание двух наборов данных V3pp17 дало еще лучшие результаты [33]. Также Holmes *et al.* [20] установили, что p17 является эпидемиологически информативным геномным регионом, который следует использовать в случаях передачи вируса.

Lemey и Vandamme [34] провели систематическое исследование наиболее подходящего генетического региона для реконструкции трех известных кластеров передачи путем филогенетического анализа генетических фрагментов, извлеченных из полногеномного выравнивания кластеров передачи вместе с контрольными последовательностями. Метод скользящего окна показал, что в то время как некоторые кластеры имели высокую поддержку в некоторых регионах, другие вообще не поддерживались в том же регионе. Единственным последовательным результатом было то, что чем больше регион, тем надежнее реконструкция. *pol* казался особенно последовательным для всех исследованных кластеров передачи при условии, что

используемый фрагмент был достаточно большим. Однако, как описано выше, при использовании *pol*, позиции, связанные с сопротивлением, должны быть удалены. Анализ *pol* также дает преимущество при выборе контрольных последовательностей, поскольку многие последовательности, доступные при тестировании лекарственной устойчивости, принадлежат *pol*. Однако многие из рассмотренных здесь случаев были проведены до эпохи рутинного тестирования на лекарственную устойчивость.

Эти наблюдения говорят в пользу анализа двух регионов для получения максимально возможного количества информации. Кроме того, на сайте можно оценить потенциальную рекомбинацию.

**Следует использовать различные методы филогенетической реконструкции, чтобы оценить, насколько результаты зависят от используемого метода**

Подтипирование, выравнивание множественных последовательностей, филогенетическая реконструкция и популяционно-генетический анализ являются важными этапами в судебно-медицинских исследованиях. Существует несколько алгоритмов выравнивания [35], однако для исследований передачи ВИЧ и, в частности, для *Pol*, уровень сложности выравнивания очень низок, и было показано, что все алгоритмы работают хорошо [36]. Для филогенетической реконструкции методы расстояний, в частности, соседних связей, оказались лучше, чем методы парсимонии, в то время как ML-методы лучше, чем методы расстояний. В любом случае,

использовании  
правильной модели для  
оценки эволюционных  
расстояний было  
показано важным для  
создания правильной  
дерева [37-39]. Несмотря на  
то, что Байесовская  
оценка намного  
медленнее, она, по-  
видимому, работает  
лучше, чем любой другой  
метод. Однако  
постэлементарные  
вероятности, похоже,  
переоценивают  
надежность кладов, в то  
время как

поддержка бутстрапа  
обычно считается  
слишком консервативной.  
Однако, противореча  
предыдущим  
исследованиям, в которых  
сообщалось, что  
байесовская оценка  
лучше, чем ML, Wertheim *и др.* [40]  
обнаружили, что  
топология дерева без  
временной привязки ML  
была поразительно  
ближе к истинному  
дереву, чем  
апостериорное  
распределение  
байесовских деревьев,  
но сравнение  
бутстрапных ML деревьев и  
байесовского  
апостериорного  
распределения  
деревьев показало, что  
они количественно  
схожи [37,40-44]. Pattengale *и др.* [45]  
проанализировали  
количество  
бутстрапных реплик ML,  
необходимых для  
достижения сходимости,  
и обнаружили, что это  
количество сильно  
зависит от набора  
данных. В их анализе  
"критериев остановки"  
число реплик,  
считающихся  
достаточными, обычно  
варьировалось между 100 и  
500. Аналогично,  
продолжительность  
прогонов Марковской  
цепи Монте-Карло,  
необходимых для  
байесовского анализа,  
сильно варьируется в  
зависимости от набора  
данных.

Многие из описанных  
здесь исследований не  
использовали  
байесовский подход к  
филогенетической  
оценке, скорее всего  
потому, что такие  
исследования  
проводились, когда это  
было еще очень трудоемко.  
Тем не менее, для  
большинства судебных  
дел использовались как  
минимум два разных  
метода, что позволяет

обойти любую  
чрезмерную или  
недостаточную  
консервативность  
различных  
филогенетических  
подходов. В идеале  
все методы совпадают,  
но если два наиболее  
надежных метода, ML и  
Байесовский,  
расходятся, то при  
интерпретации  
результатов следует  
проявлять  
осторожность.

**Филогенетическое исследование  
направления  
передачи может быть проведена  
только в контексте  
секвенирования следующего  
поколения или нескольких  
клонов (или образцов),  
представляющих вирусные  
квазивиды пациентов**

---

В случаях, когда  
передача  
подтверждается как  
филогенетическими,  
так и другими  
доказательствами,  
становятся важными  
дополнительные  
вопросы, а именно:  
направление  
передачи, прямая или  
непрямая передача и  
время передачи. Для  
этих более сложных  
исследований важно  
использовать более  
сложные методы  
секвенирования, чем  
секвенирование по  
Сэнгеру, такие как NGS  
или секвенирование  
нескольких клонов  
и/или образцов.  
Направление  
передачи, в  
частности, может  
быть исследовано  
только при наличии  
нескольких  
вирусных штаммов от  
истца и ответчика.  
Они дают  
представление о  
квазивидах,  
присутствующих у  
каждого пациента а

не только о  
преобладающем  
вирусном штамме. Кроме  
того, направление  
передачи вируса более  
надежно оценивается  
при наличии нескольких  
образцов, особенно  
ранних. В то же время  
любые расхождения  
между ранними и  
поздними образцами  
могут выявить  
суперинфекцию, если  
можно исключить  
контаминацию и  
смешение образцов.

В теории, получение  
молекулярных  
доказательств  
направления передачи  
(от источника к  
получателю) возможно,  
если

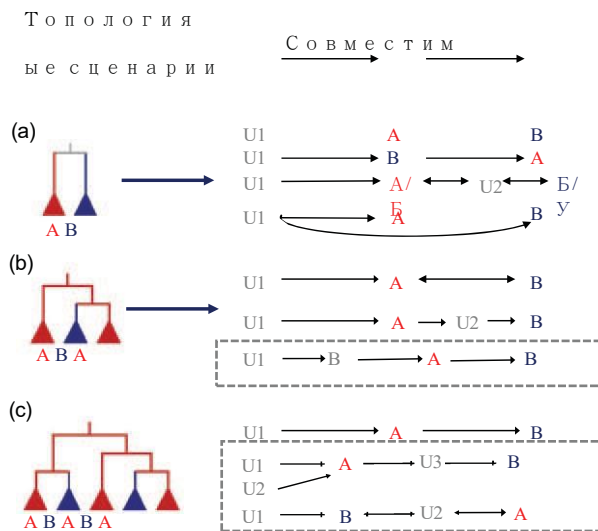


Рис. 2. Классы топологического сигнала при оценке направления передачи согласно Ромеро-Северсон *и др.* и соответствующие совместимые сценарии. Совместимые сценарии, указанные в пунктирных квадратах, не были описаны Ромеро-Северсоном *и др.* и были определены здесь, основываясь на ранее описанных судебных делах. Когда они окрашены серым цветом, это обозначает не выбранных индивидуумов (U1,

одного вируса [46]. Этот аргумент был использован в [47], наряду с доказательствами, полученными при отслеживании контактов, не только о направленности передачи, но и о том, что имела место прямая передача между ответчиком и несколькими истцами. Аналогичным образом, Ромеро-Северсон *и др.* [11] недавно представили доказательства на основе моделирования, что наблюдаемая филогенетическая связь между парафилетическим и монофилетическим партнерами соответствует высокому уровню уверенности в том, что направление инфекции идет от парафилетического к монофилетическому партнеру, что, тем не менее, не исключает потенциального третьего контакта между ними. Можно утверждать, что эти рассуждения не всегда верны, если могло произойти несколько событий передачи инфекции туда и обратно, например, когда отношения между обвиняемым и истцом продолжались в течение значительного периода времени. Это особенно верно, когда

U2, U3 и B). Когда хозяин A (красный цвет) эпидемиологически связан с хозяином B (синий цвет), результирующие популяции вируса после отбора проб могут относиться друг к другу таким образом, что: (a) обе популяции являются монофилетическими (MM): Если наблюдается связь MM, то нельзя делать никаких утверждений о направлении передачи вируса: A может заразить B или наоборот, A и B могут быть связаны через промежуточного хозяина U2 (невыбранный 2), или A и B могут

быть заражены общим источником **U1** (невыбранный **1**).  
(b) один из них является парафилетическим, а другой монофилетическим (PM): Согласно Ромеро-Северсону, если наблюдается связь PM, это указывает на то, что либо хозяин **A** (парафилетический) заразил хозяина **B** (монофилетический), либо хозяин **A** заразил промежуточного хозяина **U2**, который затем заразил хозяина **B**. Однако мы выявили еще один возможный сценарий: **B** и **A** заражали друг друга туда и обратно в долгосрочных отношениях, но ранее отобранная популяция вируса **B** отсутствует, и поэтому **A** парафилетичен **B**. (c) один из них парафилетичен, а другой полифилетичен по отношению к первому (PP). Согласно Ромеро-Северсону, если наблюдается связь PP, то это свидетельствует как о направлении передачи, так и о прямой передаче, например, что **A** заразил **B**, без участия промежуточных хозяев. Однако мы выявили альтернативные сценарии, основанные на голландском судебном деле [48]: в сети людей, где несколько человек заражали друг друга туда-сюда, например, на секс-вечеринках и/или где по крайней мере один человек передавал двойную инфекцию нескольким другим. В этом случае **A** мог заразить **U3** двойной инфекцией, а **U3** затем заразил **B** (таким образом, косвенная передача через невыбранного **U2**) или, опять же, **B** мог быть невыбран раньше по времени, и поэтому **B** мог заразить **A**, а затем наоборот, или существуют сложные отношения между **U1**, **A** и **B** и, возможно, даже другим **U2**. Адаптировано с разрешения [11].

Парафилия является результатом значительного генетического узкого места при создании для реципиента, так как большинство (> 75%) продуктивных инфекций происходит от

наблюдаются парафилетические отношения

имеются ранние образцы от истца, но не от ответчика (рис. 2b).

Однако можно исключить одно направление передачи инфекции, установив временное окно заражения. Если временные окна не пересекаются, тот тот, кто заразился позже, не может быть источником инфекции.

**В одном из недавних модельных исследований утверждается, что прямая передача может быть доказана, если между источником и реципиентом наблюдаются парафилетические-полифилетические отношения**

Кроме того, парафилетически-полифилетические отношения могут указывать не только на направленность передачи от парафилетического к вложенному полифилетическому партнеру, но и на то, что передача произошла непосредственно от источника (парафилетического) к реципиенту (полифилетическому) [11] (рис. 2). Однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку: обычно только один вариант устанавливает новую инфекцию, что приводит к парафилетически-монофилетическим отношениям, и в этом случае прямая передача не может быть доказана; моделирование - как использованное здесь - требует предположений, которые не обязательно верны в контексте судебного дела, и утверждения были проверены только в трех различных известных сценариях передачи с

участием только двух лиц. Случаи, которые заканчиваются в суде, часто не являются простыми, но могут включать людей, состоящих в отношениях, так что передача вируса туда и обратно не может быть исключена. Тогда направленность в парафилетически-монофилетических отношениях может быть обратной, в зависимости от того, какие варианты были отобраны или исчезли. Аналогичным образом, известно несколько судебных дел, когда несколько человек вовлечены в сексуальную сеть, где вирус неоднократно передается по сети, и различные из них могут быть суперинфицированы. Кроме того, такие выводы применимы только в тех случаях, когда доступны различные клоны и/или образцы вирусной популяции каждого пациента. Такой идеальный сценарий недоступен в большинстве судебных дел, описанных в литературе, и часто кластеры передачи включают несколько человек, даже если исследуются только два из них (например, [48]).



## До сих пор невозможно уверенно оценить время передачи вируса с помощью моделей молекулярных часов

Установление времени появления конкретных узлов в дереве имеет большое значение для вывода о том, совместимо ли дерево с инфекцией, имевшей место примерно во время событий, описанных в обвинениях. Время с момента заражения ранее было определено как важная переменная в анализах такого типа [27].

Определение временного окна заражения ВИЧ-1 должно быть сделано на основании лабораторных анализов, но может быть сужено с помощью филогенетического анализа. Этот временной промежуток важен в условиях суда по нескольким причинам:

- (1) Чтобы узнать, был ли обвиняемый на самом деле инфицирован к моменту событий, описанных в обвинении;
- (2) Подтвердить, что заявитель был инфицирован примерно во время событий, описанных в обвинении;

Существует три опубликованных случая [49-51], когда время заражения оценивалось с использованием сходных методологий: строгой или расслабленной оценки молекулярных часов с использованием системы BEAST [52]. В 1993 году было обнаружено, что, хотя предположение о строгих молекулярных часах позволяет выводить точные деревья для наборов данных, похожих на часы, когда наборы данных нарушают предположение о часах, производительность реконструкции

деревьев крайне низка [53]. Недавно Вертхайм и др. [40] оценили точность различных предположений о часах для оценки филогенетических деревьев и показали, что модели с расслабленными часами, особенно экспоненциальная и логнормальная модели с расслабленными часами, были более точными, чем модели со строгими часами и байесовские или ML модели без времени для вывода правильной филогении. Важно отметить, что модели строгих часов постоянно оценивали менее точные филогении, чем модели без времени, а предположение о строгих молекулярных часах на данных, не похожих на часы, может сильно снизить точность оценки дерева [40]. Как и в случае с направлением передачи, точность оценки временного окна передачи на основе филогенетической информации повышается при наличии нескольких клонов/образцов.

Что касается времени передачи, необходимо знать, что филогенетическое дерево, построенное на основе вирусных генетических последовательностей, является генным деревом, а не деревом передачи [54]. Передаваемый вариант(ы) обычно предшествует дате передачи, и наоборот, некоторые передаваемые варианты могли исчезнуть из вирусной квазисреды после передачи. Поэтому время до самого последнего общего предка клада, объединяющего варианты реципиента с вариантами донора, не должно совпадать с событием передачи. Это называется интервалом до передачи (рис. 3).

Несоответствие между временем работы узлов в дереве и временем передачи изящно проиллюстрировано в статье

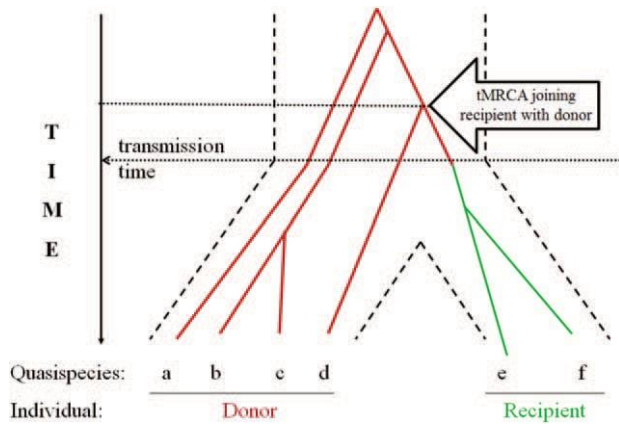


Рис. 3. Предтрансляционный интервал. Когда генетические последовательности используются для построения филогенетических деревьев, полученное дерево является генным деревом. Такое дерево можно использовать для реконструкции исторических событий, таких как событие передачи, однако время узла, в котором соединяются донор и реципиент, не обязательно совпадает с событием передачи. Даже если был передан только один вариант, время появления этого узла может предшествовать событию передачи (адаптировано с разрешения из [55]).

Vrancken *et al.* [56], которые показали, что в изучаемой известной истории передачи предковые вирусы передавались преимущественно, и это привело к несоответствию между известным интервалом времени передачи и тем, который был оценен в генеалогии. Парадоксально, но в контексте модели молекулярных часов

преимущественная персистенция предковых штаммов вирусов при передаче может привести к более сходным линиям источник-реципиент, чем ожидалось на основании времени их передачи, и смещению оценок времени дивергенции в сторону более поздних времен [56]. В некоторых из описанных случаев [49,51] в качестве оценки периода окна инфекции использовалось расчетное время появления узлов в реконструированных филогенетических деревьях. Кроме того, Гонсалес-Канделас *и др.* [50] обнаружили, что наибольшие несоответствия между оценкой времени заражения по дереву и независимыми оценками, полученными обвинением в ходе судебного процесса, относились к пациентам, зараженным в начале и в конце вспышки, что указывает на то, что оценки молекулярных часов могут быть недостаточно надежными, особенно в крайних точках временного распределения узлов филогенетического дерева.

Оценка периода инфекционного окна на основе других тестов, таких как подсчет авидности или неоднозначности или даже на основе алгоритмов мультианализа, также возможна и, как было показано, имеет надежные показатели на популяционном уровне, однако не может быть использована на индивидуальном уровне [57]. Однако ни в одном из описанных уголовных дел не использовалась подобная методология. Использование NGS в контексте уголовных дел может быть важным инструментом в

заражения: недавнее  
исследование  
показало, что  
генетическое  
разнообразие,  
рассчитанное на  
основе данных NGS,  
позволяет более  
точно оценить время  
коалесценции, что  
может дать  
информацию о  
времени заражения  
даже через много лет  
после заражения.

инфекции. Наиболее точные оценки времени коалесценции были получены с использованием среднего расстояния между парами или энтропии сайта на основе позиций третьего кодона в гене *pol*, где вирусное разнообразие увеличивается приблизительно линейно в течение по крайней мере 8 лет после заражения [58].

### **Использование данных общественного здравоохранения в подобных судебных расследованиях поднимает серьезные этические вопросы, которые необходимо обсудить**

Вспышка в тюрьме Гленохил, обсуждавшаяся в Suppl. 1, [http:// links. lww. com/QAD/B207](http://links.lww.com/QAD/B207) [59,60] привела к первой прозе передачи ВИЧ в Шотландии, данные и образцы из тюремной вспышки были использованы для построения дела против бывшего заключенного, который был признан виновным в неосторожной передаче ВИЧ женщине-половой партнерше [61]. Это дело подняло серьезные этические вопросы, поскольку оно продемонстрировало, как данные общественного здравоохранения могут быть использованы в суде, и подчеркнуло необходимость соблюдения правил конфиденциальности. После этого случая был достигнут определенный прогресс в общении между общественным здравоохранением и представителями закона, например, в разработке оптимальных законов, которые позволяют найти компромисс между

ущербом для человека и ущербом для общественного здоровья.

Криминализация передачи ВИЧ-1 ставит под угрозу здоровье населения в целом, когда лица, подверженные риску заражения, избегают диагностики, тем более что во многих законах и судебных преследованиях не требуется доказывать передачу вируса, а скорее полагаться на обвинения в неразглашении ВИЧ-положительного статуса или потенциальный контакт с ВИЧ во время секса [62]. Такое чрезмерно широкое использование уголовного законодательства не рекомендуется ведущими мировыми организациями, включая Объединенную программу ООН по ВИЧ/синдрому приобретенного иммунодефицита [63] и Глобальную комиссию по ВИЧ и законодательству [64].

Теперь, когда новые методы улучшают возможности филогенетики по установлению источника инфекции, отслеживание контактов и филогенетика все чаще используются в здравоохранении для поиска суперпереносчиков и их лечения для предотвращения продолжающейся передачи [65,66]. Органы здравоохранения очень обеспокоены тем, как это будет использоваться в судебных делах. Недавно собрании консорциума Phylogenetics And Networks for Generalized HIV Epidemics in Africa обсуждалась этические вопросы о том, как сделать последовательности когорт публичными,

включая предотвращение  
судебного  
преследования  
пациентов когорт [67].

## Заключение

Филогенетическая  
реконструкция  
используется в суде в  
контексте других,  
различных, видов  
доказательств. Поэтому  
филогенетический  
анализ является лишь  
одним из шагов,  
необходимых для  
расследования, сам по  
себе он никогда не может  
исключить присутствие  
гипотетических  
третьих лиц,  
вовлеченных в процесс.  
Мы рассмотрели

опубликованных случаев,  
когда филогенетический  
анализ использовался в  
контексте судебно-  
медицинских  
расследований передачи  
ВИЧ. Они отражают прошлую  
практику. На основании  
этих источников трудно  
установить, как  
филогенетический  
анализ проводится в  
судебно-медицинском  
контексте в настоящее  
время. Ранним случаям  
уделялось гораздо  
больше внимания, чем  
более поздним, а  
большинство  
опубликованных случаев  
датируются многолетней  
давностью.

Эпидемиологическое  
расследование и  
отслеживание контактов  
были начальным этапом в  
большинстве случаев,  
рассмотренных в  
настоящем документе  
(Таблица 1).  
Эпидемиологическое  
расследование дает  
информацию о  
контрольных  
последовательностях,  
которые должны быть  
включены, а отслеживание  
контактов путем  
интервью позволяет  
проследить другие  
потенциальные  
источники инфекции.  
Когда филогенетический  
анализ показывает, что  
два исследуемых штамма  
ВИЧ не являются  
родственными,  
филогенетические  
доказательства сами по  
себе считаются  
достаточно  
убедительными, чтобы  
исключить возможность  
прямой передачи. Важно  
отметить, что такие  
исследования  
использовались для  
оправдания  
подозреваемых. С другой  
стороны, когда  
филогенетический  
анализ показывал, что два  
штамма ВИЧ являются  
монофилетическими, это  
считалось

доказательством, которое вместе с эпидемиологическими данными и другими видами доказательств способствовало вынесению обвинительного приговора в суде.

Важно отметить, что ни в одном из перечисленных здесь исследований не сообщалось, что на основании собранных данных нельзя сделать никаких выводов. Однако мы считаем, что в некоторых случаях, когда не было проведено адекватное эпидемиологическое расследование, эксперт может дать показания и сказать, что информации недостаточно, чтобы сделать выводы. В большом количестве случаев не удалось прийти к обоснованному заключению, даже когда штаммы случая кластеризуются вместе, и это обычно связано с отсутствием достаточных доказательств и проведением соответствующего эпидемиологического расследования [47,51].

Дополнительным важным аспектом является определение периода окна инфекции на основе фактических или серологических или молекулярных результатов. Обычно это не является задачей филогенетического эксперта, но последние данные свидетельствуют о том, что определение времени наиболее недавнего общего предка узлов на деревьях способствует пониманию времени заражения. В нескольких случаях, о которых сообщалось,

использовалась эта информация [49]. Кроме того, с распространением методов NGS оценка направления передачи и промежуточных связей может стать возможной с помощью филогенетики и использоваться в качестве доказательства в суде. Однако эти методы все еще обсуждаются. Поэтому надежность таких оценок, особенно в контексте судебных дел, должна быть более детально изучена и подтверждена, прежде чем начать использоваться в суде.

В целом, филогенетические исследования оказались полезными для анализа передачи ВИЧ в судебной медицине, и многие многообещающие достижения в области исследований могут расширить возможности их использования в будущих случаях. В то же время, его использование в условиях общественного здравоохранения вызывает растущую озабоченность органов здравоохранения, поскольку их лучшие инструменты для источников

инфекции для их лечения и предотвращения дальнейших заражений могут использоваться против этих источников в суде. Этот конфликт между индивидуальным и общественным здоровьем широко обсуждается и, будем надеяться, приведет к приемлемому балансу в будущих законах.

## Благодарности

А.В.А. выполнил обзор литературы, разработал, написал и отрецензировал статью. М.П. выполнил обзор литературы и написал статью. А.-М.В. выполнил обзор литературы, разработал, написал и отрецензировал статью.

А.В.А. был поддержан Fundação para a Ciênciа e Tecnologia (FCT) через программу Investigador FCT.

М.П. финансировалась Европейскими фондами через грант "Биомолекулярный и эпидемиологический надзор за устойчивостью ВИЧ передаваемым лекарственными средствами, ко-инфекциями гепатита и текущими паттернами передачи в Европе (BEST HOPE) (проект финансируется через HIVERA: Harmonizing Integrating Vitalizing European Research on HIV/ Aids, грант 249697) и FCT (Projecto MigrantHIV; грант PTDC/DTP-EPI/7066/2014). Центр тропической медицины Global Health и финансируется через FCT (UID/ Multi/04413/2013). Настоящая работа была частично поддержана Фондом по поддержке научных исследований и инноваций Vlaanderen (грант G.0692.14), KU Leuven (программа Financing no PF/10/018) и проектом VIROGENESIS, который

получает финансирование от Европейского Союза в рамках программы исследований и инноваций Horizon 2020 по грантовому соглашению No. 634650.

## Конфликты интересов

Конфликты интересов отсутствуют.

## Ссылки

1. Goodenow M, Huet T, Saurin W, Kwok S, Sninsky J, Wain- Hobson S. Изоляты ВИЧ-1 являются быстро эволюционирующими квазивидами: доказательства вирусных смесей и предпочтительных нуклеотидных замещений. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2:344-352.
2. Rambaut A, Posada D, Crandall KA, Holmes EC. Причины и последствия эволюции ВИЧ. *Nat Rev Genet* 2004; 5:52-61.
3. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, Baele G, Bedford T, Ward MJ, et al. HIV epidemiology. Раннее распространение и эпидемическая вспышка ВИЧ-1 в человеческих популяциях. *Science* 2014; 346:56-61.
4. Pybus OG, Suchard MA, Lemey P, Bernardin FJ, Rambaut A, Crawford FW, et al. Unifying the spatial epidemiology and molecular evolution of emerging epidemics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109:15066-15071.
5. Bezemer D, Cori A, Ratmann O, van Sighem A, Hermanides HS, Dutilh BE, et al. Dispersion of HIV-1 epidemic in men who have sex with men in the Netherlands: a combined mathematical model and phylogenetic analysis. *PLoS Med* 2015; 12:e1001898discussion e1001898.
6. Ragonnet-Cronin M, Lycett SJ, Hodcroft EB, Hue S, Fearnhill E, Brown AE, et al. Передача не-B подтипов ВИЧ в Соединенном Королевстве все больше определяется крупными кластерами негетеросексуальной передачи. *J Infect Dis* 2016; 213:1410-1418.

7. Pineda-Peña A-C, Schrooten Y, Vinken L, Ferreira F, Li G, Trovaˆo NS, *et al.* Тенденции и предикторы передаваемой лекарственной устойчивости (ПЛУ) и кластеров с ПЛУ в местной бельгийской эпидемии ВИЧ-1. *PLoS One* 2014; 9:e101738.
8. Bernard EJ, Cameron S. *Global trends in HIV criminalization [Abstract THPED428]*. Durban: 21st International AIDS Conference; 2016, <http://programme.aids2016.org/Abstract/Abstract/7264>.
9. Глобальная сеть людей, живущих с ВИЧ (GNPp). *GNPp. Отчет о глобальном сканировании криминализации за 2010 год*. Глобальная сеть людей, живущих с ВИЧ (GNPp); 2010.
10. Bernard EJ, Azad Y, Vandamme AM, Weait M, Geretti AM. Судебная экспертиза ВИЧ: подводные камни и приемлемые стандарты в использовании филогенетического анализа в качестве доказательства при расследовании уголовных дел о передаче ВИЧ. *HIV Med* 2007; 8:382-387.
11. Romero-Severson EO, Bulla I, Leitner T. Phylogenetically resolving epidemiologic linkage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113:2690-2695.
12. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, *et al.* Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:493-505.
13. Eshleman SH, Hudelson SE, Redd AD, Wang L, Debes R, Chen YQ, *et al.* Анализ генетической связи ВИЧ от пар, включенных в исследование HIV Prevention Trials Network 052. *J Infect Dis* 2011; 204:1918-1926.
14. Abecasis AB, Geretti AM, Albert J, Power L, Weait M, Vandamme A-M. Наука в суде: миф о дактилоскопии ВИЧ. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:78-79.
15. Albert J, Wahlberg J, Leitner T, Escanilla D, Uhlen M. Анализ случая изнасилования с помощью прямого секвенирования генов *pol* и *gag* вируса иммунодефицита человека типа 1. *J Virol* 1994; 68:5918-5924.
16. Vanaschak S, Werwein M, Brinkmann B, Hauber I. Инфицирование вирусом иммунодефицита человека типа 1 после сексуального насилия: значение анализа последовательности нуклеиновых кислот для идентификации преступника. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2000; 31:1098-1100.
17. Machuca R, Jørgensen LB, Theilade P, Nielsen C. Молекулярное исследование передачи вируса иммунодефицита человека типа 1 в уголовном деле. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8:884-890.
18. Albert J, Wahlberg J, Uhlen M. Forensic evidence by DNA sequencing. *Nature* 1993; 361:595-596.
19. Goujon CP, Schneider VM, Grofti J, Montigny J, Jeantils V, Astagneau P, *et al.* Филогенетический анализ указывает на нетипичную передачу вируса иммунодефицита человека типа 1 от медсестры к пациенту. *J Virol* 2000; 74:2525-2532.
20. Holmes EC, Zhang LQ, Simmonds P, Rogers AS, Brown AJ. Молекулярное исследование инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у пациента ВИЧ-инфицированного хирурга. *J Infect Dis* 1993; 167:1411-1414.
21. Birch CJ, McCaw RF, Bulach DM, Revill PA, Carter JT, Tomnay J, *et al.* Молекулярный анализ штаммов вируса иммунодефицита человека, связанных со случаем криминальной передачи вируса. *J Infect Dis* 2000; 182:941-944.
22. Lemey P, Derdelinckx I, Rambaut A, Van Laethem K, Dumont S, Vermeulen S, *et al.* Molecular footprint of drug-selective pressure in a human immunodeficiency virus transmission chain. *J Virol* 2005; 79:11981-11989.
23. Holmes EC, Zhang LQ, Simmonds P, Ludlam CA, Brown AJ. Конвергентная и дивергентная эволюция последовательностей в поверхностном гликопротеине оболочки вируса иммунодефицита человека типа 1 в пределах одного инфицированного пациента. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:4835-4839.
24. Matthews PC, Leslie AJ, Katzourakis A, Crawford H, Payne R, Prendergast A, *et al.* HLA-отпечатки на вирусе иммунодефицита человека типа 1 связаны с межкладовыми полиморфизмами и внутриккладовой филогенетической кластеризацией. *J Virol* 2009; 83:4605-4615.
25. Hassan AS, Pybus OG, Sanders EJ, Albert J, Esbjornsson J. Defining HIV-1 transmission clusters based on sequence data. *AIDS Lond Engl* 2017; 31:1211-1222.
26. Ou CY, Ciesielski CA, Myers G, Bandea CI, Luo CC, Korber BT, *et al.* Молекулярная эпидемиология передачи ВИЧ в стоматологической практике. *Science* 1992; 256:1165-1171.
27. Смит ТФ, Уотерман МС. Продолжение дела флоридского дантиста. *Science* 1992; 256:1155-1156.



28. DeBry RW, Abele LG, Weiss SH, Hill MD, Bouzas M, Lorenzo E, *и др.* Зубчатая передача ВИЧ? *Nature* 1993; 361:691.
29. Lemey P, Van Dooren S, Van Laethem K, Schrooten Y, Derdelinckx I, Goubau P, *et al.* Молекулярное тестирование множественных случаев передачи ВИЧ-1 в уголовном деле. *AIDS Lond Engl* 2005; 19:1649-1658.
30. Goedhals D, Rossouw I, Hallbauer U, Mamabolo M, de Oliveira T. Испорченное молоко человеческой доброты. *Lancet Lond Engl* 2012; 380:702.
31. Paraschiv S, Banica L, Nicolae I, Niculescu I, Abagiu A, Jipa R, *et al.* Epidemic dispersion of HIV and HCV in a population of co-infected Romanian injecting drug users. *PLoS One* 2017; 12:e0185866.
32. Лейтнер Т., Альберт Дж. Реконструкция цепей передачи ВИЧ-1 в судебно-медицинских случаях. *AIDS Rev* 2000; 24:241-251.
33. Leitner T, Escanilla D, Franze'n C, Uhle'n M, Albert J. Accurate reconstruction of a known HIV-1 transmission history by phylogenetic tree analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:10864-10869.
34. Lemey P, Vandamme A-M. Исследование полногеномных последовательностей для филогенетической поддержки событий передачи ВИЧ-1. *AIDS Lond Engl* 2005; 19:1551-1552.
35. Abecasis A, Vandamme AM, Lemey P. Выравнивание последовательностей в вычислительном анализе ВИЧ. In: *HIV Sequence Compendium 2006/2007*. Leitner T, Foley B, Hahn BH, Marx P, McCutchan F, Mellors J, *et al.* (editors). Лос-Аламос, Нью-Мексико: Группа теоретической биологии и биофизики, Лос-Аламосская национальная лаборатория.
36. Bahr A, Thompson JD, Thierry J-C, Poch O. BALiBASE (Benchmark Alignment dataBASE): усовершенствования для повторов, транс- мембранных последовательностей и круговых перестановок. *Nucleic Acids Res* 2001; 29:323-326.
37. Hall BG. Сравнение точности нескольких филогенетических методов с использованием последовательностей белков и ДНК. *Mol Biol Evol* 2005; 22:792-802.
38. Kuhner MK, Felsenstein J. A simulation comparison of phylo- geny algorithms under equal and unequal evolutionary rates. *Mol Biol Evol* 1994; 11:459-468.
39. Nei M. Филогенетический анализ в молекулярной эволюционной генетике. *Annu Rev Genet* 1996; 30:371-403.
40. Wertheim JO, Sanderson MJ, Worobey M, Bjork A. Relaxed molecular clocks, the bias-variance trade-off, and the quality of phylogenetic inference. *Syst Biol* 2010; 59:1-8.
41. Alfaro ME, Zoller S, Lutzoni F. Bayes or bootstrap? Имитационное исследование, сравнивающее производительность байесовской выборки Марковской цепи Монте-Карло и бутстрапа при оценке филогенетической достоверности. *Mol Biol Evol* 2003; 20:255-266.
42. Douady CJ, Delsuc F, Boucher Y, Doolittle WF, Douzery EJP. Comparison of Bayesian and maximum likelihood bootstrap measures of phylogenetic reliability. *Mol Biol Evol* 2003; 20:248-254.
43. Cummings MP, Handley SA, Myers DS, Reed DL, Rokas A, Winka K. Comparing bootstrap and posterior probability values in the four-taxon case. *Syst Biol* 2003; 52:477-487.
44. Erixon P, Svennblad B, Britton T, Oxelman B. Reliability of Bayesian posterior probabilities and bootstrap frequencies in phylogenetics. *Syst Biol* 2003; 52:665-673.
45. Pattengale ND, Alipour M, Bininda-Emonds ORP, Moret BME, Stamatakis A. Сколько бутстреп-реплик необходимо? *J Comput Biol J Comput Mol Cell Biol* 2010; 17:337-354.
46. Kariuki SM, Selhorst P, Arie'n KK, Dorfman JR. Узкое место в передаче ВИЧ-1. *Ретровирусология* 2017; 14:22.
47. Scaduto DJ, Brown JM, Haaland WC, Zwickl DJ, Hillis DM, Metzker ML. Идентификация источника в двух уголовных делах с помощью филогенетического анализа последовательностей ДНК ВИЧ-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:21242-21247.
48. Ван дер Куйл АС, Юрриаанс С, Бэк НКТ, Шпренгер ХГ, ван дер Верф ТС, Зоргдрагер Ф, *и др.* Необычный кластер двойных инфекций ВИЧ типа 1 в Гронингене, Нидерланды. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011; 27:429-

49. Де Оливейра Т, Пибус ОГ, Рамбаут А, Салеми М, Кассол С, Чиккоцци М, и др. Молекулярная эпидемиология: последовательности ВИЧ-1 и ВГС из ливийской вспышки. *Nature* 2006; 444:836-837.
50. Gonzalez-Candelas F, Bracho MA, Wrobel B, Moya A. Молекулярная эволюция в суде: анализ крупной вспышки вируса гепатита С из эволюционирующего источника. *BMC Biol* 2013; 11:76.
51. Matsuda EM, Coelho LPO, Pimentel VF, Onias HB, Brigido LF de M. Случай передачи ВИЧ-1, возможно, связанный с маникюрным уходом. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2014; 30:1150-1153.
52. Drummond AJ, Suchard MA, Xie D, Rambaut A. Bayesian phylogenetics with BEAUti and the BEAST 1.7. *Mol Biol Evol* 2012; 29:1969-1973.
53. Huelsenbeck J, Hillis DM. Успех филогенетических методов в случае четырех таксонов. *Syst Biol* 1993; 42:247-264.
54. Romero-Severson E, Skar H, Bulla I, Albert J, Leitner T. Timing and order of transmission events is not directly reflected in a pathogen phylogeny. *Mol Biol Evol* 2014; 31:2472-2482.
55. Вандамме А.М. Основные концепции молекулярной эволюции. In: Lemey P, Salemi M, Vandamme AM, editors. *Филогенетический справочник: практический подход к филогенетическому анализу и проверке гипотез*. Нью-Йорк: Cambridge University Press; 2009.
56. Vrancken B, Rambaut A, Suchard MA, Drummond A, Baele G, Derdelinckx I, et al. Генеалогическая популяционная динамика ВИЧ-1 в большой цепи передачи: соединение внутри и между темпами эволюции хозяина. *PLoS Comput Biol* 2014; 10:e1003505.
57. Cousins MM, Konikoff J, Sabin D, Khaki L, Longosz AF, Laeyendecker O, et al. A comparison of two measures of HIV diversity in multiassay algorithms for HIV incidence estimation. *PLoS One* 2014; 9:e101043.
58. Puller V, Neher R, Albert J. Estimating time of HIV-1 infection from next-generation sequence diversity. *PLoS Comput Biol* 2017; 13:e1005775.
59. Taylor A, Goldberg D, Emslie J, Wrench J, Gruer L, Cameron S, et al. Вспышка ВИЧ-инфекции в шотландской тюрьме. *BMJ* 1995; 310:289-292.
60. Yirrell DL, Robertson P, Goldberg DJ, McMenamin J, Cameron S, Leigh Brown AJ. Молекулярное расследование вспышки ВИЧ в шотландской тюрьме. *BMJ* 1997; 314:1446-1450.
61. Bird SM, Brown AJ. Криминализация передачи ВИЧ: последствия для общественного здравоохранения в Шотландии. *BMJ* 2001; 323:1174-1177.
62. ЮНЭЙДС. *Отчет о совещании экспертов по научным, медицинским, правовым и правозащитным аспектам криминализации неразглашения, контакта и передачи ВИЧ, 31 августа - 2 сентября 2011 года*. ЮНЭЙДС; 2012.
63. ЮНЭЙДС; ПРООН. *Краткое изложение политики: криминализация передачи ВИЧ. Женева, июль 2008 г.; Руководство ЮНЭЙДС: прекращение чрезмерно широкой криминализации неразглашения, контакта и передачи ВИЧ: критические научные, медицинские и правовые соображения*. Женева: ЮНЭЙДС; 2013.
64. Глобальная комиссия по ВИЧ и законодательству. *ВИЧ и закон: Риски, права и здоровье*. Глобальная комиссия по ВИЧ и законодательству, 2012. <https://hivlawcommission.org/>.
65. Wertheim F O, Kosakovsky Pond S L, Forgiione L A, Mehta S R, Murrell B, Shah S, et al. Social and genetic networks of HIV-1 transmission in New York City. *PLoS Pathog* 2017; 13:e1006000.
66. Lin H, He N, Zhou S, Ding Y, Qiu D, Zhang T, et al. Поведенческое и молекулярное отслеживание рискованных сексуальных контактов в выборке китайских ВИЧ-инфицированных мужчин, имеющих секс с мужчинами. *Am J Epidemiol* 2013; 177:343-350.
67. Коэн Дж. Точное определение распространения ВИЧ в Африке сопряжено с риском. *Наука* 2017; 356:568-569.