



ГЕНОТИПИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ВИЧ-1 И ВИРУСА ГЕПАТИТА С СРЕДИ ЛИЦ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В УЗБЕКИСТАНЕ

Э.И. Мусабаев¹, Е.И. Казакова¹, Н.С. Ибадуллаева¹, Т.-М.К. Юлдашев², В.Ш. Рахимова³

¹Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент, Узбекистан

²Республиканский центр по борьбе со СПИД, Ташкент, Узбекистан

³Центр профессионального развития медицинских работников, Ташкент, Узбекистан

Genotypic diversity of HIV-1 and hepatitis C virus among persons with newly diagnosed HIV infection in Uzbekistan

E.I. Musabaev¹, E.I. Kazakova¹, N.S. Ibadullaeva¹, T.-M.K. Yuldashev², V.Sh. Rakhimova³

¹Research Institute of Virology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Uzbekistan

²Republican AIDS Center, Tashkent, Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

³Center for Professional Development of Medical Workers, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Цель: изучить молекулярно-генетические особенности коинфекции ВИЧ-1 и вируса гепатита С у антиретровирусно-наивных пациентов с оценкой распределения генотипов обоих вирусов.

Материалы и методы: всего было проанализировано 288 образцов плазмы крови, собранных в 2024 г. на базе Республиканского центра по борьбе со СПИД из всех регионов Узбекистана.

Результаты: полученные данные исследования продемонстрировали высокую распространенность активной репликации вируса гепатита С среди пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией, не получающих антиретровирусную терапию. Установлено генетическое разнообразие как среди штаммов ВИЧ-1 (выявлены субтипы A6 и CRF_02AG), так и среди генотипов вируса гепатита С (доминирование генотипов 3a и 1b), что отражает особенности эпидемического процесса в регионе.

Заключение: результаты исследования подчеркивают необходимость рутинного молекулярного тестирования и генотипирования обоих вирусов до начала антиретровирусной терапии для своевременной диагностики, выбора оптимальной терапии и проведения эффективного эпидемиологического надзора.

Ключевые слова: ВИЧ, вирус гепатита С, коинфекция, ПЦР-диагностика, антиретровирусная терапия, генотипирование.

Введение

Коинфекция вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и вируса гепатита С (ВГС) представляет собой актуальную проблему для здравоохранения, особенно среди групп риска, подверженных заражению парентерально передающимися ин-

Abstract

Objective: To study the molecular genetic features of HIV-1 and HCV coinfection in antiretroviral-naive patients, assessing the distribution of genotypes of both viruses.

Materials and methods: a total of 288 blood plasma samples collected in 2024 at the Republican AIDS Center from all regions of Uzbekistan were analyzed.

Results: the obtained study data demonstrated a high prevalence of active replication of the hepatitis C virus among patients with newly diagnosed HIV infection who are not receiving antiretroviral therapy. Genetic diversity was established both among HIV-1 strains (subtypes A6 and CRF_02AG were identified) and among HCV genotypes (dominance of genotypes 3a and 1b), which reflects the characteristics of the epidemic process in the region.

Conclusion: The results of the study highlight the need for routine molecular testing and genotyping of both viruses before starting ART for timely diagnosis, selection of optimal therapy and effective epidemiological surveillance.

Key words: HIV, hepatitis C virus, coinfection, PCR diagnostics, antiretroviral therapy, genotyping.

фекциями. По данным международных исследований, распространённость ВГС среди ВИЧ-инфицированных колеблется в пределах от 10% до 30% [1]. Наличие ко-инфекции существенно усложняет ведение пациентов, поскольку оба вируса негативно влияют на иммунную систему, усиливая патогенное действие друг друга. В частности,

коинфекция ВИЧ и ВГС способствует ускоренному прогрессированию фиброза печени, развитию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [2]. В связи с этим скрининг на ВГС должен являться обязательным компонентом первичной оценки состояния пациента перед началом антиретровирусной терапии (АРВТ) [3].

Для достоверного выявления активной вирусной репликации применяются молекулярные методы, такие как ОТ-ПЦР, обеспечивающие высокую чувствительность и специфичность диагностики. Особый интерес представляют пациенты, не получающие АРВТ, поскольку отсутствие лечения позволяет объективно оценить исходную вирусную нагрузку и исключить влияние терапии на показатели ко-инфекции. В дополнение генотипирование ВИЧ и ВГС у наивных пациентов позволяет получить дополнительную информацию о циркулирующих штаммах и путях передачи инфекции.

Диагностика пациентов, не начавших АРВТ, представляет особую ценность, поскольку отражает истинную эпидемиологическую ситуацию, неискажённую воздействием антиретровирусных препаратов [4]. Такой подход позволяет выявлять скрытые случаи ко-инфекции, определять активную вирусную репликацию и своевременно скорректировать лечебную тактику.

Цель исследования – изучить молекулярно-генетические особенности коинфекции ВИЧ-1 и ВГС у антиретровирусно-наивных пациентов, с оценкой распределения генотипов обоих вирусов.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены остаточные образцы плазмы крови от 288 пациентов, у которых ВИЧ-инфекция была впервые диагностирована в 2024 г. На момент включения в исследование ни один из пациентов не получал АРВТ. Образцы были собраны на базе Республиканского центра по борьбе со СПИД из всех регионов Узбекистана. Выделение РНК проводилось с использованием набора «РИБО-преп» (АмплиСенс, Россия). Для детекции РНК вируса гепатита С применялась тест-система «АмплиСенс® HCV-FL» с использованием амплификатора BIOER (Корея). Генотипирование ВГС осуществлялось с помощью набора «АмплиСенс® HCV-генотип-FL» методом ПЦР в реальном времени с гибридизационно-флуоресцентной регистрацией. Генотипирование ВИЧ-1 проводилось методом прямого секвенирования фрагментов генов протеазы и обратной транскриптазы с использованием коммерческого набора HIV-resist-seq (АмплиСенс, Россия) на генетическом анализаторе ABI 3500 (Applied Biosystems, США). Биоинформационический анализ проводился

при помощи следующего программного обеспечения – Деона (для сборки консенсуса), REGA subtyping tool (для определения генотипа ВИЧ-1), Geno2Pheno (для определения генотипа ВГС). Эпидемиологические и клинические параметры (возраст, пол, путь передачи, вирусная нагрузка и уровень CD4+) анализировались с применением стандартных биостатистических подходов.

Результаты исследования

С целью определения распространённости коинфекции вируса гепатита С среди лиц с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией был проведён молекулярно-генетический анализ отобранных образцов. В рамках проведённого исследования был осуществлён скрининг 288 образцов плазмы крови, отобранных у ВИЧ-наивных пациентов. Активная репликация НСВ была выявлена у 18 человек, что составило 6,25% от общей выборки.

Для оценки значимости данного показателя была проведена сравнительная оценка с данными по общей популяции Узбекистана. Согласно официальным данным за 2019 г., уровень выявления РНК ВГС в общей популяции составлял 1,9% [5], что указывает на как минимум трёхкратное превышение распространённости НСВ-инфекции среди лиц с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией по сравнению с общей популяцией. Данная разница подчёркивает важность обязательного тестирования на ВГС у данной категории пациентов. Для косвенной оценки вирусной нагрузки среди положительных образцов были проанализированы пороговые циклы (Ct) амплификации в ПЦР. Ct-значения варьировали от 18,55 до 28,4, что свидетельствует о наличии умеренной и высокой вирусной нагрузки.

Следующим этапом исследования стало генотипирование ВИЧ-1 у пациентов с ко-инфекцией. Генотипирование ВИЧ-1 было успешно выполнено у 10 из 18 пациентов с ко-инфекцией. У 5 (50%) пациентов была выявлена циркулирующая рекомбинантная форма CRF_02AG, которая широко распространена в странах Центральной Азии. У остальных 5 пациентов был определён субтип A6 – доминирующий вариант ВИЧ-1 на территории Восточной Европы и стран СНГ. Таким образом, полученные данные отражают типичную для региона генетическую структуру циркулирующих штаммов ВИЧ-1, с преобладанием субтипа A6 и рекомбинантной формы CRF_02AG. У 8 пациентов типирование ВИЧ не удалось провести из-за низкой концентрации РНК или технических ограничений, возникших в процессе секвенирования.

Генотипирование ВГС методом ПЦР выявило значительное разнообразие циркулирующих субтипов вируса. Наиболее часто встречался ге-

нотип За – у 6 (33,3%) пациентов, что согласуется с международными данными о повышенной распространённости данного субтипа среди групп высокого риска, включая лиц с ВИЧ-инфекцией и внутривенных потребителей наркотиков. Генотип 1b, считающийся доминирующим в общей популяции Узбекистана, был выявлен у 5 (27,8%) пациентов. Генотип 1a определён у 3 (16,7%) человек, аналогичное число пациентов имели генотип 2. В одном случае не удалось однозначно идентифицировать субтип вируса, что, вероятно, связано с низкой концентрацией РНК или наличием редкого генетического варианта (рис.).

Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов представлена следующим образом: из 18 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС большинство составляли мужчины – 14 (77,8%), а меньшую часть женщины – 4 (22,2%). Средний возраст пациентов составил 41,4 года (диапазон от 18 до 55 лет). Основным предполагаемым путем передачи ВИЧ-инфекции являлся гетеросексуальный, который отмечался в 16 случаях. 1 случай был связан с парентеральным путем передачи у мужчины 18 лет с За генотипом ВГС, при этом результаты генотипирования ВИЧ для этого пациента получить не удалось. Также 1 случае путь передачи установить не удалось для мужчины 44 лет с неопределенным генотипом ВГС и субтипов ВИЧ А6.

Помимо демографических данных, значительный интерес представляют лабораторные показатели, которые отражают состояние иммунной системы и активность вируса у пациентов. Показатели вирусной нагрузки и уровня CD4+ лимфоцитов варьировали в широком диапазоне. Вирусная нагрузка ВИЧ-1 колебалась от 6636 до 5 978 538 ко-

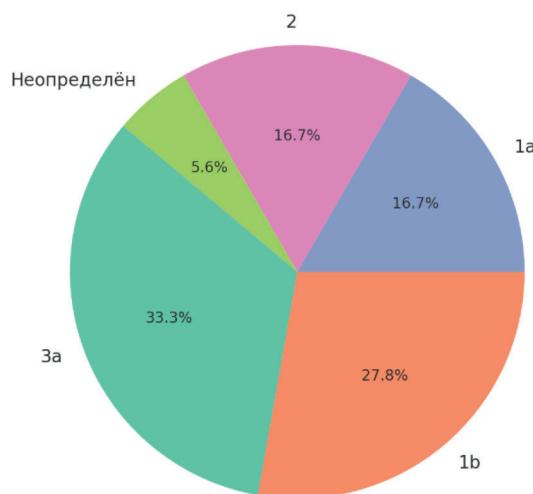
пий/мл, что свидетельствует о существенных различиях в стадии инфекции на момент постановки диагноза. Уровень CD4+ клеток находился в диапазоне от 199 до 675 кл/мкл, что соответствует как начальному иммунодефициту, так и более благоприятным иммунологическим статусам. Это подчеркивает гетерогенность клинических проявлений на раннем этапе выявления ВИЧ-инфекции и потенциальную роль ко-инфекции ВГС в модуляции иммунного ответа.

Обсуждение

Полученные результаты подчёркивают актуальность проблемы коинфекции ВИЧ и ВГС среди антиретровирусно-наивных пациентов в Узбекистане. Выявление активной репликации ВГС у 6,25% лиц с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией значительно превышает показатель в общей популяции (1,9% по данным за 2019 г.) [5], что свидетельствует о повышенной уязвимости данной группы и подчеркивает необходимость обязательного скрининга на ВГС при первичной постановке диагноза ВИЧ.

Молекулярно-генетический анализ позволил охарактеризовать структуру циркулирующих генотипов. Среди выявленных субтипов ВИЧ-1 доминировали рекомбинантная форма CRF_02AG и субтипы А6, каждый из которых был обнаружен в 5 случаях. Такое генетическое разнообразие ВИЧ отражает характерную эпидемиологическую ситуацию в регионе, обусловленную, возможно, миграционными потоками и путями передачи инфекции. Циркуляция рекомбинантной формы CRF_02AG и субтипа А6 соответствует структуре генотипического пейзажа стран Центральной

Генотипы HCV (n=18)



Субтипы HIV-1 (n=18)

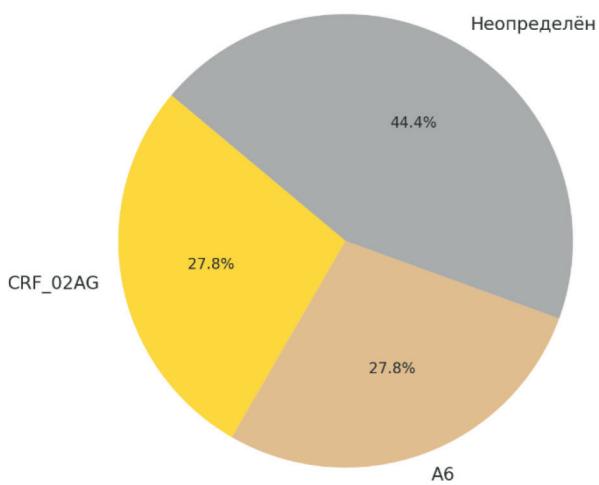


Рис. Распределение генотипов у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС

Азии и подтверждает данные, полученные в предыдущих региональных исследованиях [6, 7].

Анализ генотипов ВГС также выявил значительное генетическое разнообразие. Наиболее часто определялся генотип За (33,3%), за которым следовал генотип 1b (27,8%), что отличает исследуемую популяцию от общей популяции Узбекистана, где, согласно литературным данным, традиционно преобладает генотип 1b [8, 9]. Выявление генотипов За и 1a чаще ассоциируется с передачей инфекции в группах высокого риска, в частности, среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики, а также среди пациентов, инфицированных ВИЧ. Такие особенности генотипического распределения подчеркивают важность интеграции данных молекулярного эпиднадзора в клиническую практику, особенно в контексте своевременного назначения противовирусной терапии и прогнозирования её эффективности.

Клинико-демографическая характеристика пациентов указывает на преимущественное поражение мужчин среднего возраста, с преобладанием гетеросексуального пути передачи. Эти данные могут соответствовать текущим тенденциям распространения ВИЧ в Центральной Азии, где предположительно сохраняется значительная доля скрытых и недооценённых факторов передачи. Широкий диапазон вирусной нагрузки и уровня CD4+ лимфоцитов у пациентов с ко-инфекцией свидетельствует о различных стадиях заболевания, что подчеркивает гетерогенность популяции на момент выявления и указывает на необходимость раннего диагностирования коинфекции.

Особое значение имеет проведение молекулярного тестирования у пациентов, не получающих АРВТ. Такой подход позволяет более точно оценить исходную вирусную нагрузку и распространённые генотипы вирусов без влияния терапии, что особенно важно для эпидемиологического мониторинга.

Таким образом, результаты настоящего исследования подчеркивают необходимость рутинного тестирования на ВГС у всех пациентов с впервые выявленным ВИЧ-инфицированием, включая проведение генотипирования обоих вирусов. Интеграция молекулярно-генетических данных в клиническую практику может существенно повысить эффективность терапии и улучшить эпидемиологический контроль ко-инфекций в регионе.

Заключение

Проведённый молекулярно-генетический анализ подтвердил наличие активной репликации вируса гепатита С у значимой доли ВИЧ-наивных пациентов в Узбекистане. Разнообразие выявленных генотипов ВГС и ВИЧ подчеркивает необходимость внедрения рутинного скрининга и генотипирования при обследовании пациентов до начала АРВТ. Такой подход позволит не только

своевременно выявлять ко-инфекцию, но и разрабатывать эффективные схемы терапии с учётом вирусологических особенностей.

Литература

1. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, Yanny I, Razavi H, Vickerman P. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul;16(7):797-808. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00485-5. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26922272.
2. Lin W, Weinberg EM, Chung RT. Pathogenesis of accelerated fibrosis in HIV/HCV co-infection. *J Infect Dis.* 2013 Mar;207 Suppl 1(Suppl 1):S13-8. doi: 10.1093/infdis/jis926. PMID: 23390300; PMCID: PMC3611768.
3. Wyles DL, Sulkowski MS, Dieterich D. Management of Hepatitis C/HIV Coinfection in the Era of Highly Effective Hepatitis C Virus Direct-Acting Antiviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2016 Jul 15;63 Suppl 1(Suppl 1):S3-S11. doi: 10.1093/cid/ciw219. PMID: 27363438; PMCID: PMC4928450.
4. Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Testing, Treatment, Service Delivery and Monitoring: Recommendations for a Public Health Approach Geneva: World Health Organization; 2021 Jul. ISBN-13: 978-92-4-003159-3ISBN-13: 978-92-4-003160-9.
5. Dunn R, Musabaev E, Razavi H, Sadirova S, Bakieva S, Razavi-Shearer K, Brigida K, Kamili S, Averhoff F, Nasrullah M. Progress Toward Hepatitis B and Hepatitis C Elimination Using a Catalytic Funding Model — Tashkent, Uzbekistan, December 6, 2019–March 15, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Aug 28;69(34):1161-1165. doi: 10.15585/mmwr.mm6934a3. PMID: 32853186; PMCID: PMC7451973.
6. Mamatkulov A, Kazakova E, Ibadullaeva N, Joldasova E, Bayjanov A, Musabaev E, Kan N, Mustafaeva D, Lebedev A, Bobkova M, Kazennova E, Zohrabyan L. Prevalence of Antiretroviral Drug Resistance Mutations Among Pretreatment and Antiretroviral Therapy-Failure HIV Patients in Uzbekistan. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2021 Jan;37(1):38-43. doi: 10.1089/AID.2020.0096. Epub 2020 Oct 8. PMID: 32873061.
7. Лапавок, И.А. Молекулярно-эпидемиологический анализ генетических вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в странах Восточной Европы и Центральной Азии в 2010 – 2019 гг. / И.А. Лапавок [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2022. – №3. – С.31-40. <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2022.12.3.31-40>.
8. Botheju WSP, Zghyer F, Mahmud S, Terlikbayeva A, El-Bassel N, Abu-Raddad LJ. The epidemiology of hepatitis C virus in Central Asia: Systematic review, meta-analyses, and meta-regression analyses. *Sci Rep.* 2019 Feb 14;9(1):2090. doi: 10.1038/s41598-019-38853-8. PMID: 30765844; PMCID: PMC6376025.
9. Kurbanov F, Tanaka Y, Sugauchi F, Kato H, Ruzibakiev R, Zalyalieva M, Yunusova Z, Mizokami M. Hepatitis C virus molecular epidemiology in Uzbekistan. *J Med Virol.* 2003 Mar;69(3):367-75. doi: 10.1002/jmv.10298. PMID: 12526047.

References

1. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, Yanny I, Razavi H, Vickerman P. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul;16(7):797-808. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00485-5. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26922272.
2. Lin W, Weinberg EM, Chung RT. Pathogenesis of accelerated fibrosis in HIV/HCV co-infection. *J Infect Dis.* 2013 Mar;207 Suppl 1(Suppl 1):S13-8. doi: 10.1093/infdis/jis926. PMID: 23390300; PMCID: PMC3611768.

3. Wyles DL, Sulkowski MS, Dieterich D. Management of Hepatitis C/HIV Coinfection in the Era of Highly Effective Hepatitis C Virus Direct-Acting Antiviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2016 Jul;15;63 Suppl 1(Suppl 1):S3-S11. doi: 10.1093/cid/ciw219. PMID: 27363438; PMCID: PMC4928450.
4. Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Testing, Treatment, Service Delivery and Monitoring: Recommendations for a Public Health Approach Geneva: World Health Organization; 2021 Jul. ISBN-13: 978-92-4-003159-3ISBN-13: 978-92-4-003160-9.
5. Dunn R, Musabaev E, Razavi H, Sadirova S, Bakieva S, Razavi-Shearer K, Brigida K, Kamili S, Averhoff F, Nasrullah M. Progress Toward Hepatitis B and Hepatitis C Elimination Using a Catalytic Funding Model – Tashkent, Uzbekistan, December 6, 2019–March 15, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Aug 28;69(34):1161-1165. doi: 10.15585/mmwr.mm6934a3. PMID: 32853186; PMCID: PMC7451973.
6. Mamatkulov A, Kazakova E, Ibadullaeva N, Joldasova E, Bayjanov A, Musabaev E, Kan N, Mustafaeva D, Lebedev A, Bobkova M, Kazennova E, Zohrabyan L. Prevalence of An-
- tiretroviral Drug Resistance Mutations Among Pretreatment and Antiretroviral Therapy-Failure HIV Patients in Uzbekistan. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2021 Jan;37(1):38-43. doi: 10.1089/AID.2020.0096. Epub 2020 Oct 8. PMID: 32873061.
7. Lapovok I.A., Kirichenko A.A., Shlykova A.V., Saleeva D.V., i dr. Molekuljarno-jeplidemiologicheskij analiz geneticheskikh variantov VICH-1, cirkulirovavshih v stranah Vostochnoj Evropy i Central'noj Azii v 2010-2019 gg. Jepidemiologija i infekcionnye bolezni, 2022. — №3. — S.31-40. <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2022.12.3.31-40>.
8. Botheju WSP, Zghyer F, Mahmud S, Terlikbayeva A, El-Bassel N, Abu-Raddad LJ. The epidemiology of hepatitis C virus in Central Asia: Systematic review, meta-analyses, and meta-regression analyses. *Sci Rep.* 2019 Feb 14;9(1):2090. doi: 10.1038/s41598-019-38853-8. PMID: 30765844; PMCID: PMC6376025.
9. Kurbanov F, Tanaka Y, Sugauchi F, Kato H, Ruzibakiev R, Zalyalieva M, Yunusova Z, Mizokami M. Hepatitis C virus molecular epidemiology in Uzbekistan. *J Med Virol.* 2003 Mar;69(3):367-75. doi: 10.1002/jmv.10298. PMID: 12526047.

Авторский коллектив:

Мусабаев Эркин Исакович – директор Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, д.м.н., академик АН РУз, e-mail: drmusabaev1956@gmail.com

Казакова Евгения Ивановна – заведующая отделом секвенирования генома вируса и человека Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, PhD, e-mail: dr.kazakova.evg@gmail.com

Ибагуллаева Наргиз Сапиевна – ученый секретарь; заведующая отделом респираторных, новых и вновь появляющихся вирусных инфекций Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, к.м.н., с.н.с., e-mail: drnargizis@gmail.com

Юлдашев Темур-Малик Каҳраманович – врач-лаборант Республиканского центра по борьбе со СПИД, e-mail: temurmalik.yuldashev91@gmail.com

Рахимова Висолаҳон Шавкатовна – доцент кафедры инфекционных болезней Центра профессионального развития медицинских работников, к.м.н., e-mail: visolasitora@gmail.com