

УДК 578.2'21:616.36-002-06:616.98:578.828HIV(571.6)

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-58-67>

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА РОССИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ КО-ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В

©¹Е. А. Базыкина*, ²В. Б. Туркутюков, ¹О. Е. Троценко, ¹В. О. Котова, ¹Л. В. Бутакова, ¹Л. А. Балахонцева

¹ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Россия

²ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Владивосток, Россия

Цель исследования: изучение распространенности вирусов гепатита С (ВГС), В (ВГВ) и молекулярно-генетические характеристики ВГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией, проживающих на территориях Дальневосточного федерального округа. *Материалы и методы:* детекция маркеров ВГС (суммарные антитела к ВГС) среди ВИЧ-позитивных лиц (основная группа наблюдения, n=350) и практически здорового населения (первая контрольная группа, n=368) осуществлялась методом иммуноферментного анализа. Для проведения сравнительной характеристики распространенности маркеров ВГВ, половозрастного состава, частоты выявления РНК ВГС была подобрана вторая контрольная группа пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (n=88). РНК-ВГС-положительные пробы подвергались углубленному филогенетическому анализу: изучался участок гена NS5B ВГС (241 нт. и 350 нт). *Результаты и их обсуждение:* риск инфицирования ВГС среди ВИЧ-позитивных лиц оказался более чем в 47 раз выше в сравнении с практически-здоровым населением. ВИЧ-ВГС ко-инфицированные лица оказались моложе, среди них выявлен более высокий процент мужчин по сравнению с пациентами с диагнозом хронический вирусный гепатит С. В генотипической структуре доминировал субтип 3a ВГС. Преобладание субтипа 3a ВГС, выделенного от ВИЧ-позитивных лиц, вероятно, связано с высокой распространенностью потребления инъекционных наркотических веществ среди обследованных пациентов. Анализ дендрограмм показал значительную кластеризацию полученных нуклеотидных последовательностей, что можно охарактеризовать как наличие множественных источников ВГС-инфекции, вероятно не связанных между собой.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, генотипы вируса гепатита С, филогенетический анализ, ко-инфекция

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Базыкина Е.А., Туркутюков В.Б., Троценко О.Е., Котова В.О., Бутакова Л.В., Балахонцева Л.А. Молекулярно-генетические особенности вируса гепатита С у ВИЧ-позитивных пациентов Дальнего Востока России, в том числе ко-инфицированных вирусом гепатита В // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 1. С. 58–67, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-58-67>.

Контакт: Базыкина Елена Анатольевна, alyonaf@yandex.ru

MOLECULAR-GENETIC PECULIARITIES OF HEPATITIS C VIRUS IN PATIENTS WITH HIV-INFECTION RESIDING IN THE RUSSIAN FAR EAST

©¹Е. А. Bazykina, ²В. В. Turkutjukov, ¹О. Trotsenko, ¹В. О. Kotova, ¹Л. В. Butakova, ¹Л. А. Balakhontseva

¹Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, Khabarovsk, Russia

²Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

The Aim: to evaluate abundance and molecular-genetic characteristics of hepatitis C virus (HCV) among HIV-positive patients residing in the constituent entities of the Far Eastern Federal district. *Materials and methods.* Detection of HCV serological markers (HCVsum) was performed via enzyme-linked immunosorbent assay among HIV-positive individuals (n=350) and apparently healthy people (first control group; n=368). In order to conduct comparative evaluation of age-sex composition and HBV-infection markers abundance a second control group of patients with diagnosis of chronic viral hepatitis (n=88) was selected. RNA-positive samples were subjected to molecular-genetic analysis: NS5B HCV genome part (241 bp and 350 bp) was examined. *Results and discussion.* The odds ratio of being infected with HCV was over 47 times higher in HIV-population

in comparison to apparently health people. HIV-HCV positive patient occurred to be younger rather than patient with diagnosis of chronic viral hepatitis C. It was revealed that in the HIV-HCV co-infected group male patients were prevalent compared to controls. The most prevalent HCV subgenotype was 3a. High prevalence of 3a HCV subgenotype among HIV-infected individuals was probably related to high abundance of intravenous drug use in the studied group. Analysis of the phylogenetic tree showed considerable clusterization of isolated part of gene sequences. This fact can be due to plural infection sources that presumably have no epidemiological connection.

Key words: HIV-infection, hepatitis C virus genotypes, phylogenetic analysis, co-infection

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Bazykina E.A., Turkutyukov V.B., Trotsenko O.E., Kotova V.O., Butakova L.V., Balakhontseva L.A. Molecular-genetic peculiarities of hepatitis C virus in patients with HIV-infection residing in the Russian Far East // *HIV infection and immunosuppression*. 2020. Vol. 12, No. 1. P. 58–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-58-67>.

Contact: *Bazykina Elena Anatolyevna, alyonaf@yandex.ru*

Введение. Распространенность вирусного гепатита С в мире неодинакова. Анализ выявляемости маркеров вируса гепатита С (ВГС) среди ВИЧ-положительных граждан Латинской Америки показал, что ее уровень варьирует в зависимости от региона — от 6,5% в Аргентине среди коммерческих секс-работников до 11,8% в Бразилии среди ВИЧ-положительных лиц, стоящих на диспансерном учете [1–3].

В Анголе (Юго-Западная Африка) серологический скрининг на наличие маркеров вирусных гепатитов среди людей, живущих с ВИЧ, выявил незначительную долю ко-инфекции ВГС, которая составила 0,9%, в Тунисе (Северная Африка). Выявляемость антител к ВГС существенно превышала аналогичные значения на территории Анголы, составив 26,4% [4, 5].

Для Европы характерны низкие значения инфицированности ВГС ВИЧ-положительных граждан, не превышающие 1,5% [6]. Однако среди лиц, потребляющих инъекционные наркотики, выявляемость ВГС может составлять 90% [7].

На территории России распространенность ВГС среди ВИЧ-положительных лиц зависит от региона и достигает 90,0% [8, 9].

Молекулярно-генетическое разнообразие вируса также варьирует в зависимости от региона. Например, на Североамериканском континенте доминантными субтипами ВГС в порядке убывания являются 1a, 3a и 2b; в Европе — 1a и 1b (встречались в равных долях), 3a, 2; в Азии — 1b, 3a, 2; в Африке доминировал 4a субтип ВГС. В целом генотипы 4, 5 и 6 были минорными и встречались в гораздо меньшем проценте случаев по сравнению с 1 и 3. Для территории РФ наиболее характерными оказались 1b и 3a субтипы ВГС, реже изолировали 2 генотип [10].

Целью исследования стало изучение распространенности вирусов гепатита С (ВГС), В (ВГВ) и молекулярно-генетической характеристики ВГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией, проживающих на территориях Дальневосточного федерального округа (ДФО).

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели были сформированы две группы: основная, включавшая ВИЧ-положительных пациентов (n=350) и контрольная — практически здоровые лица (n=368) с отсутствием анамнеза о наличии хронических вирусных гепатитов С и В (ХВГС и ХВГВ). Для сравнения разницы возрастов в основной и контрольной группах использовались такие статистические методы как среднее значение (M), среднеквадратичное отклонение выборки (σ), медиана (Me), мода (Mo), а также верхний и нижний квартили (Q1 и Q3). Средний возраст основной группы составил $38,78 \pm 9,83$ года (Me=37 лет, Mo=36 лет, Q1=32 года, Q3=44 года), контрольной — $39,11 \pm 14,72$ года (Me=35 лет, Mo=31 год, Q1=29 лет, Q3=46 лет; тест Манна-Уитни; Z=1,88; $p > 0,05$). Удельный вес женщин в основной группе оказался равным $40,00 \pm 2,62\%$, в контрольной — $45,65 \pm 2,75\%$, у мужчин в основной группе — $60,00 \pm 2,62\%$ и в контрольной — $54,35 \pm 2,75\%$ ($\chi^2_{\text{Pearson}}=2,34$; $p > 0,05$). Проводили скрининг опытной и контрольной групп на наличие суммарных антител к ВГС (ИФА тест-системы, производство ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия). В дальнейшем была подобрана вторая контрольная группа пациентов с диагнозом ХВГС (n=88).

Пациенты с наличием антител к ВГС (ВИЧ-ВГС положительные лица — вторая основная группа и ВГС моно-инфицированные — вторая контрольная группа) обследовались на наличие HBsAg, антител

к НВсAg и ВГД (тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия). Выделение ДНК ВГВ и РНК ВГС из плазмы крови проводилось с помощью тест-системы «АмплиСенс Рибо-ПРЕП» («Интерлабсервис», Москва) в соответствии с инструкцией производителя.

Определение РНК ВГС и ДНК ВГВ осуществляли с помощью коммерческих тест-систем для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) с учетом результатов в режиме реального времени с нижним пределом обнаружения 100 МЕ/мл (АмплиСенс® HCV-FL) и 50 МЕ/мл (АмплиСенс® HBV-FL) в соответствии с инструкцией производителя. Для образцов, содержащих РНК ВГС, полученных от пациентов с ВИЧ-инфекцией из различных регионов ДФО (Хабаровский край, Магаданская, Амурская, Сахалинская области, Еврейская автономная область, Приморский край, Республика Саха (Якутия), Чукотский автономный округ — ЧАО), дополнительно проводили обратную транскрипцию с помощью набора реагентов «Риверта-Л» (ФБУН ЦНИИ, Москва) и последующую ПЦР с парой праймеров к региону NS5B ВГС (табл. 1).

(<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). Выбор наиболее оптимальной модели нуклеотидных замен проводился в программе MEGA 10.0. Для всех полученных баз нуклеотидных последовательностей была выбрана модель Kimura-2 с гамма распределением. Построение филогенетических деревьев осуществляли в пакете программ BEAST 1.10.0. Анализ дендрограмм проводился при полученных уровнях ESS > 200 (Tracer 1.7.1). Графическую визуализацию дерева проводили в программе FigTree 1.4.3.

Для статистической обработки полученных баз данных применялись общепринятые методики, в которые входили непараметрические методы статистического анализа для независимых выборок (Манна-Уитни, Хи-квадрат Пирсона, в том числе с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера). Вычислялись средние значения (M), ошибка средней (m), доверительный 95% интервал (ДИ 95), медиана (Me), мода (Mo), нижний (Q1) и верхний квартили (Q2), а также отношение шансов (OR — odds ratio). Нулевая гипотеза отклонялась при уровне значимости (p) менее 0,05.

Таблица 1

Праймеры и условия проведения полимеразной цепной реакции

Table 1

Primers and PCR protocol

Вирус и зона генома	Праймер	Длина продукта	Температура отжига
ВГС Ген NS5B [11]	F56_1–3 R56_1–3	241 нп	1 раунд ПЦР — 58° С, 45 сек., 35 циклов
ВГС Ген NS5B [12]	NS5BF1	350 нп	1 раунд ПЦР — 59° С, 45 сек., 35 циклов
	NS5BF2		2 раунд ПЦР 55° С, 30 сек., 35 циклов
	NS5BR2		
ВГС Ген NS5B [13]	NS5BF 1, 2	350 нп	1 раунд ПЦР 50° С, 30 сек., 35 циклов
	NS5BR1		
	NB5BF 3, 4		2 раунд ПЦР — 50° С, 30 сек., 35 циклов
	NS5BR2		

Учет результатов продуктов амплификации нуклеиновых кислот методом электрофореза осуществляли с использованием электрофоретической ячейки с источником питания BioRad и системы гель документации XP в комплексе с компьютером. Секвенирующую реакцию проводили согласно инструкции к набору реагентов ДНК BigDye Terminator v 3.1 Cycle Sequencing Kit (США).

Для выравнивания последовательностей использовалась программа Bioedit, интегрированная функция Clustal W. Поиск референсных штаммов осуществлялся в базе данных GenBank

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования показали, что в основной группе скрининговый маркер для выявления инфицированных ВГС лиц — наличие суммарных антител к ВГС, был определен у 179 из 350 обследуемых пациентов (51,29%; 95% ДИ: 46,05–56,53%), когда среди практически здоровых лиц аналогичный показатель выявлялся у 8 из 368 человек, что составляет 2,17% от всех обследованных (95% ДИ: 0,68–3,66%; $\chi^2_{\text{Pearson}}=220,79$, $p<0,00001$). Вероятность инфицирования ВИЧ-положительных пациентов (OR) оказалась в 47,11 (95% ДИ:

22,67–97,87; $p < 0,05$) раз выше по сравнению с практически здоровыми лицами.

Для дальнейшего анализа была сгруппирована контрольная группа пациентов с наличием ХВГС ($n=88$). Статистический анализ показал, что пациенты с ХВГС, оказались старше ВИЧ-ВГС позитивных лиц (тест Манна–Уитни; $Z_{\text{adjust}}=6,07$; $p < 0,0000001$). Так, средний возраст в контрольной группе пациентов с диагнозом ХВГС оказался равен 48,32 года (95% ДИ: 45,47–51,17 года), в основной — 38,11 лет (95% ДИ: 37,0039,21 года). При этом в возрасте 30–39 лет ВГС выявлялся чаще среди ВИЧ — позитивных лиц ($OR=3,115$; 95% ДИ: 1,78–5,58; $p < 0,05$), а среди лиц старше 50 лет — в контрольной группе ($OR=12,16$; 95% ДИ: 5,79–25,5; $p < 0,05$) (табл. 2).

РНК вируса в опытной группе составил 57,54% (48/179 человек; 95% ДИ: 50,30–64,78%), когда в контрольной группе — 40,91% (38/88 человек; 95% ДИ: 30,64–51,18%; $\chi^2_{\text{Pearson}}=6,54$; $p=0,011$).

Изучение распространенности маркеров инфицирования ВГВ показало, что статистически значимых отличий уровней выявляемости анти-НВсAg между ко-инфицированными ВИЧ-ВГС пациентами и лицами с изолированным инфицированием ВГС нет ($\chi^2_{\text{Pearson}}=0,02$; $p=0,88$). Также не установлено значительной разницы между распространенностью НВсAg в обеих группах обследованных (Fisher exact two-tailed; $p=0,78$) (табл. 3).

Примечательным оказалось то, что у пациентов с наличием ко-инфекции ВИЧ-ВГС в двух случаях

Таблица 2

Возрастная характеристика пациентов с диагнозом ХВГС

Table 2

Age characteristics of patients diagnosed with chronic hepatitis C

Возраст, года	ВИЧ-ВГС позитивная группа		ВГС моно-инфицированные лица		Уровень критической значимости
	средний показатель, %	доверительный интервал, %	средний показатель, %	доверительный интервал, %	
18–29	11,73	7,02–16,45	6,82	1,55–12,08	Fisher exact two sided $p=0,09$
30–39	49,72	42,40–57,05	23,86	14,96–32,77	$\chi^2_{\text{Pearson}}=16,28$; $p=0,0001$
40–49	32,40	25,55–39,26	25,00	15,95–34,05	$\chi^2_{\text{Pearson}}=1,54$; $p=0,21$
>50	6,15	2,63–9,66	44,32	33,94–54,70	$\chi^2_{\text{Pearson}}=54,00$; $p < 0,00001^*$

* С поправкой по Йейтсу.

В структуре ВИЧ-ВГС позитивных пациентов доминировали мужчины (69,83%; 95% ДИ: 50,20–89,46%; $\chi^2_{\text{Pearson}}=11,12$; $p=0,0009$), когда среди лиц с ХВГС соотношение мужчин и женщин было практически равным: мужчины — 48,86% (95% ДИ: 38,42–59,31%), женщины — 51,14% (95% ДИ: 40,69–61,58%). Указанные различия половозрастного состава вероятно связаны с высокой распространенностью потребления внутривенных психотропных веществ среди людей, живущих с ВИЧ, а, как известно на данный момент времени, эта группа характеризуется преобладанием мужчин среднего возраста, что и отразилось на полученных результатах [14].

Показано, что среди обследованных ВИЧ-ВГС-позитивных лиц выявляемость РНК ВГС оказалась выше по сравнению с пациентами, моноинфицированными ВГС. Так, процент положительных результатов качественного ПЦР на нали-

(1,12%; 95% ДИ: 0–2,66%) был выявлен НВсAg негативный вирусный гепатит В, что подтверждается выделением у них ДНК ВГВ и наличием анти-НВсAg при отсутствии детектируемых уровней НВсAg. Обнаруженный в ходе исследования факт может быть результатом интерференции, т.е. подавления репликации вируса гепатита В вирусом иммунодефицита человека, а также вирусом гепатита С [15]. В группе пациентов с ХВГС НВсAg-негативного вирусного гепатита В не выявлено.

В результате проведения типоспецифической ПЦР с праймерами к фрагменту NS5В генома ВГС изолировать данный участок, пригодный для дальнейшего филогенетического анализа, удалось лишь в 36 из 103 (34,95%) РНК-положительных проб в коммерческой ПЦР-тест-системе (в данном типе тест-систем используется 5'UTR фрагмент генома, как наиболее консервативный).

Таблица 3

Распространенность серологических маркеров ВГВ-инфекции (анти-НВсAg и НВсAg) среди ВИЧ-ВГС позитивных пациентов и лиц с ХВГС

Table 3

Prevalence of serological markers of HBV-infection (anti-HBcAg and HBsAg)

Маркер инфицирования	ВИЧ-ВГС позитивная группа		ВГС-моноинфицированные лица		Уровень критической значимости
	средний показатель, %	доверительный интервал, %	средний показатель, %	доверительный интервал, %	
Анти-НВсAg	41,90	34,67–49,13	40,91	30,64–51,18	$\chi^2_{\text{Pearson}}=0,02$; $p=0,88$ Fisher exact two-tailed $p=0,78$
НВсAg	6,15	2,63–9,66	4,55	0,19–8,90	

Молекулярно-генетический анализ с использованием праймеров NS5BF 1,2,3,4 NS5BR 1,2 [13] позволил выделить пять последовательностей NS5B фрагмента генома ВГС (рис. 1).

Полученные последовательности разделились на две группы, одна из которых образовала ветвь с тремя оригинальными образцами, относящимися к субтипу 3а ВГС. Нуклеотидная последовательность (н.п.), полученная из ЧАО (2017 г., № 7-25), показала достаточную степень эволюционного сходства с образцом из Китая (KF292145), выделенным в 2010 г. Аналогичная ситуация характерна для н.п., полученной от пациента, проживающего в Магаданской области (2014 г., № 3-16), которая кластеризовалась с последовательностью из США (2015 г., MG454256).

Вторая группа была сформирована субтипом 1b и включала две оригинальных н.п. В данном случае мы не можем говорить о значительном генетическом сходстве между образцами, образовавшими ветвь на дендрограмме, в связи с низкими значениями апостериорной вероятности.

Использование другой пары праймеров (F56_1–3 и R56_1–3) позволило провести филогенетический анализ еще для 6 последовательностей ВГС (рис. 2). Так, четыре из них образовали кластер с образцами, принадлежащими генотипу 3, субтипу 3а ВГС [11]. Полученные в ходе исследования две последовательности из Магаданской области (№ 3-38 и № 3-58) значительно отличались от референсных, несмотря на то, что проба № 3-38 входит в один кластер с н.п. № 4-17, но уровень его поддержки оказался крайне низким (апостериорная вероятность — 0,13). Штамм из Сахалинской области (№ 4-17) образовал кластер с последовательностями, полученными в Австралии (MG453788, MG454718).

Две оригинальных н.п. ВГС (№ 7-10 из ЧАО и № 6-9 из Республики Саха (Якутия)) вошли в ветвь

генотипа 1, субтипа 1b ВГС. Образец из Якутии образовал кластер с референсными последовательностями, полученными в Венгрии (FN666646) и Москве (KC533671), тогда как чукотский штамм оказался наиболее близким к азиатским (японским) последовательностям (рис. 2).

Проведение дальнейшего молекулярно-генетического анализа позволило выделить 29 нуклеотидных последовательностей, пригодных для секвенирования из 101 РНК-положительной пробы; 28 были отнесены к субтипу 3а ВГС, а одна — генотипу 1, субтипу 1а (№ 3-28) [12]. Несмотря на то, что 4 образца (№ 4-17, № 3-22 № 3-38, № 3-58), отраженные на рис. 2, были типированы повторно, принято решение не исключать их из дальнейшего анализа (рис. 3).

Высокая вероятность эпидемиологической связи (значение апостериорной вероятности, равной 1) выявлена между последовательностями, которые принадлежали субтипу ВГС 3а, а именно: полученными от пациентов, проживавших на момент забора материала в ЕАО (№ 1-3) и Хабаровском крае (№ 2-1), Магаданской области (№ 3-56 и № 3-22), ЧАО (№ 7-7) и Сахалинской области (№ 4-3). Причем в единый кластер со значительно более низким сходством с последней группой вошли также последовательности № 3-42 (Магаданская область), № 4-17 (Сахалинская область) и № 3-39 (Магаданская область).

Единый кластер также образовали пробы, полученные из Сахалинской области (№ 4-8, № 4-16 и № 4-11), предположительно имевшие общего предка в 2014 г, однако значительного генетического сходства между ними не выявлено.

Необходимо отметить, что часть связей между последовательностями не поддерживается достаточным уровнем апостериорной вероятности, а сформированные кластеры многочисленны, что можно расценить как значительную дивергенцию

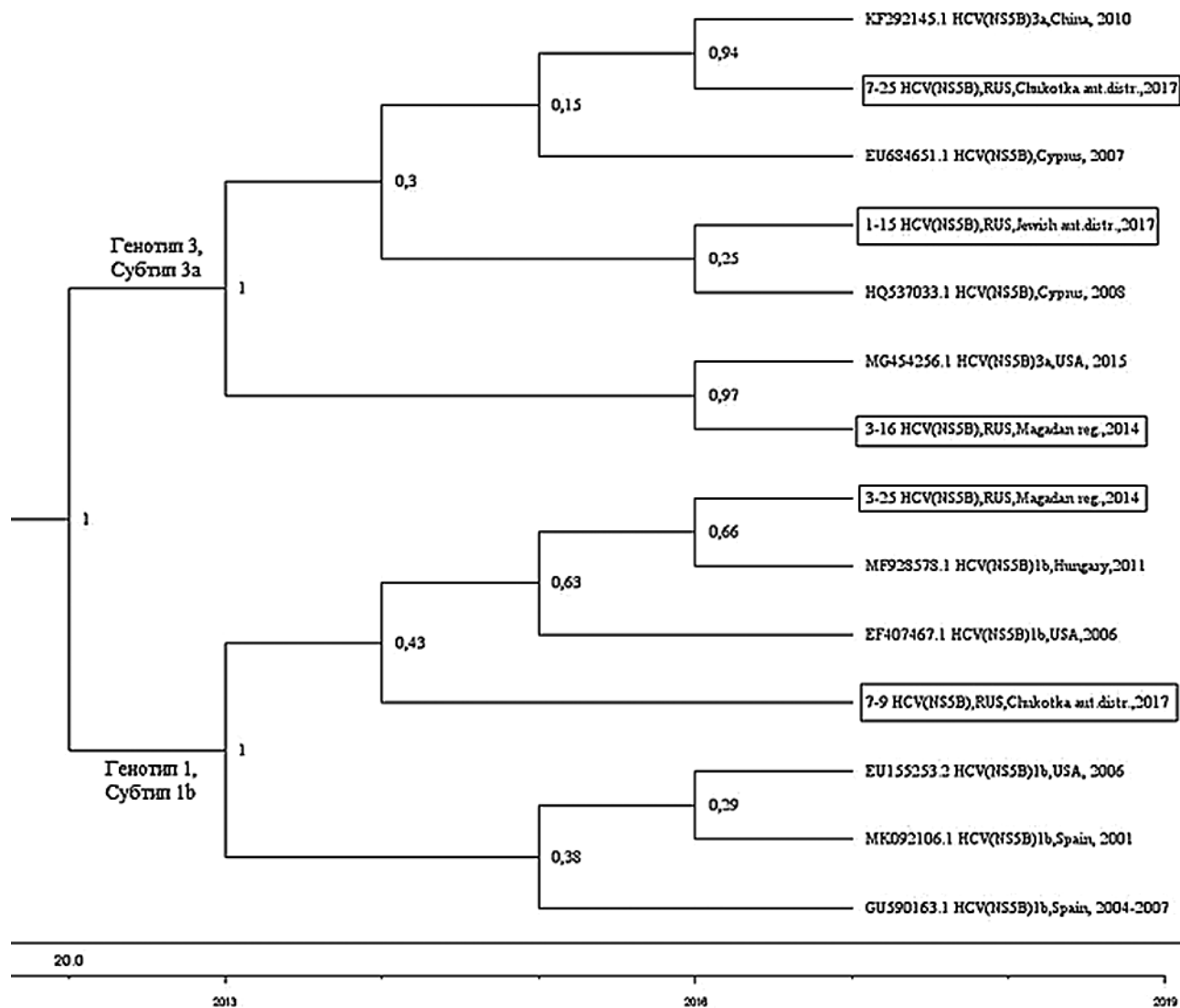


Рис. 1. Филогенетическое дерево нуклеотидных последовательностей фрагмента гена NS5B HCV (350 н.п.), полученных от ВИЧ-HCV-инфицированных лиц ДФО. Примечание: в узлах указан уровень апостериорной вероятности. Образцы, полученные в ходе данного исследования, выделены рамками

Fig. 1. Phylogenetic tree of nucleotide sequences of the NS5B HCV gene fragment (350 bp) isolated from HIV-HCV infected residents of the Far Eastern Federal district. Footnote: numbers located in the nodes represent posterior probability. Isolates received in current research are framed

между штаммами и существование множества очагов инфекции (рис. 3). Проведение эпидемиологического расследования с привлечением пациентов, инфицированных ВГС и проживающих рядом с обследованными пациентами, могло бы более детально выявить наличие эпидемиологических связей, однако такой цели в данном исследовании не ставилось.

Полученные в ходе молекулярно-генетического анализа результаты являются закономерными. Действительно, по данным ученых из разных стран, на территории России наиболее распространенными генотипами ВГС являются 1 и 3 и их субтипы 1b и 3a, реже регистрируется субтип 1a и генотип 2,

зачастую представленный рекомбинантной формой 2k/1b [9, 10]. Необходимо отметить, что субтип 1a чаще встречается в Северной Америке, что можно отследить на построенном нами филогенетическом дереве (рис. 3), где анализируемый нами образец имеет незначительное сходство с последовательностью из США [10, 16].

Преобладание субтипа 3a (30/36 проб), вероятно, обусловлено особенностями выборки. Большинство ВИЧ-положительных пациентов в данном исследовании являлись потребителями инъекционных наркотиков (ПИН), среди которых на территории России, стран постсоветского пространства чаще всего встречается субтип 3a [16, 17].

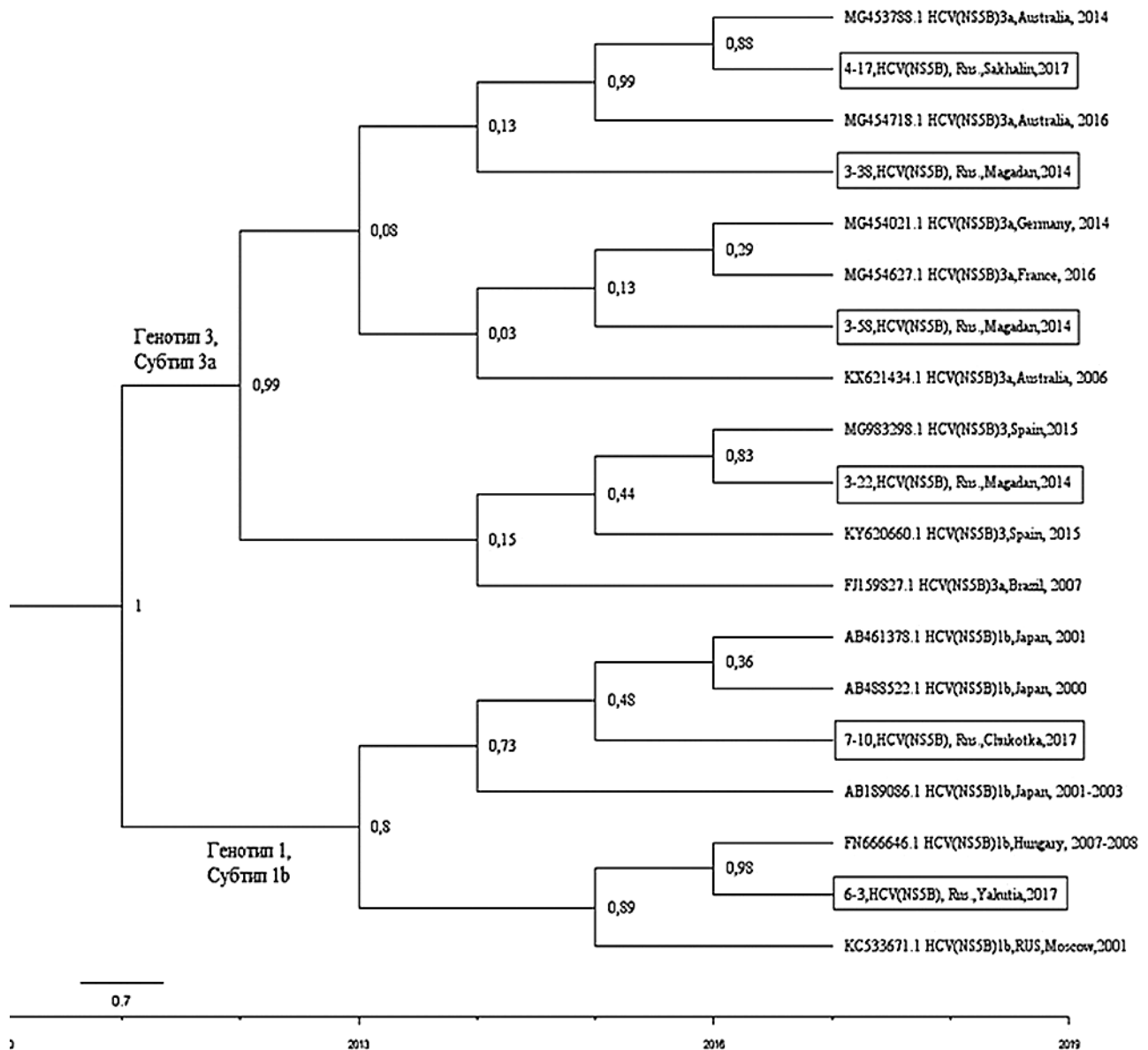


Рис. 2. Филогенетическое дерево нуклеотидных последовательностей фрагмента гена NS5B HCV (241 н.п.), полученных от ВИЧ-НСV-инфицированных лиц ДФО. Примечание: в узлах указан уровень апостериорной вероятности. Образцы, полученные в ходе данного исследования, выделены рамками

Fig. 2. Phylogenetic tree of nucleotide sequences of the NS5B HCV gene fragment (241 bp) isolated from HIV-HCV infected residents of the Far Eastern Federal district. Footnote: numbers located in the nodes represent posterior probability. Isolates received in current research are framed

Заключение. Риск инфицирования ВИЧ-позитивных пациентов вирусом гепатита С оказался в 47 раз выше по сравнению с практически здоровым населением ДФО. Зарегистрировано более частое выявление РНК ВГС среди ВИЧ-ВГС ко-инфицированных лиц в сравнении с группой пациентов с ХВГС. Интересен факт выявления двух случаев HBsAg-негативного вирусного гепатита В у ВИЧ-ВГС-позитивных граждан, тогда как в группе пациентов с диагнозом ХВГС данного варианта ВГВ-инфекции не зафиксировано. Установлено преобладание субтипа 3а ВГС среди обследованных ВИЧ-

позитивных граждан. Значительно реже выделялся субтип 1b и лишь в одном случае — 1а. Факт преобладания субтипа 3а ВГС может быть связан с высоким процентом ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков, вовлеченных в исследование. Исходя из данных научных публикаций, в указанной категории граждан преобладает именно субтип 3а. Филогенетический анализ ВГС у ВИЧ-позитивных лиц, охваченных данным наблюдением, позволил определить значительные различия между полученными нуклеотидными последовательностями, что вероятно свидетель-

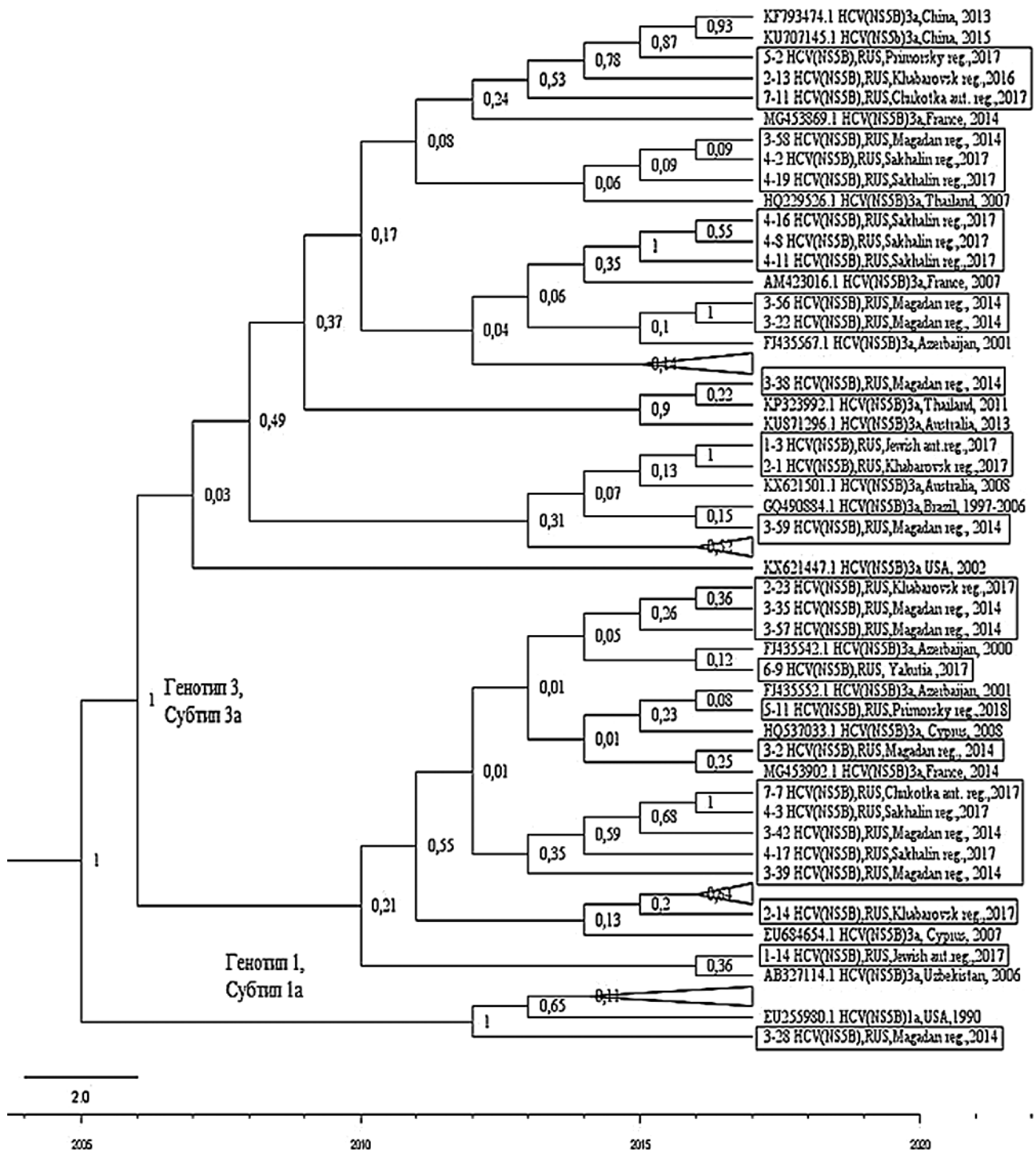


Рис. 3. Филогенетическое дерево нуклеотидных последовательностей фрагмента гена NS5B HCV (350 н.п.), полученных от ВИЧ-HCV-инфицированных лиц ДФО. Примечание: в узлах указан уровень апостериорной вероятности. Образцы, полученные в ходе данного исследования, выделены рамками

Fig. 3. Phylogenetic tree of nucleotide sequences of the NS5B HCV gene fragment (350 bp) isolated from HIV-HCV infected residents of the Far Eastern Federal district. Footnote: numbers located in the nodes represent posterior probability. Isolates received in current research are framed

ствует о множественных источниках инфекции, зачастую не связанных между собой.

Благодарности. За предоставленные сведения и биологический материал авторы выражают благодарность главным врачам и сотрудникам региональ-

ных центров по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями в Магаданской, Еврейской автономной, Сахалинской, Амурской областях, Республике Саха (Якутия), Чукотском автономном округе.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Antonello V.S., Antonello I.C., Zaltron R.F., Tovo C.V. HIV and hepatitis C virus coinfection. Who is the patient today? // *Arq. Gastroenterol.* 2016. Vol. 53 (3). doi: 10.1590/S0004-28032016000300011.
2. Brandão N.A., Pírimier I.A., Martelli C.M., Turchi M.D. Prevalence of hepatitis B and C infection and associated factors in people living with HIV in Midwestern Brazil // *Braz. J. Infect Dis.* 2015. Vol. 19 (4). doi: 10.1016/j.bjid.2015.02.001.
3. Carobene M., Bolcic F., Fariás M.S., Quarleri J., Avila M.M. HIV, HBV, and HCV molecular epidemiology among trans (transvestites, transsexuals, and transgender) sex workers in Argentina // *J. Med. Virol.* 2014. Vol. 86 (1). doi: 10.1002/jmv.23805
4. Guimarães Nebenzahl H., Lopes A., Castro R., Pereira F. Prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, hepatitis B virus and syphilis among individuals attending anonymous testing for HIV in Luanda, Angola // *S. Afr. Med. J.* 2013. Vol. 103 (3). doi: 10.7196/samj.6097.
5. Maaref F., Kilani B., Ammari L., Ben Othman A., Zribi M., Fendri C., Masmoudi A. Prevalence of hepatitis G, B and C virus infections among positive HIV population in a Tunisian Hospital, La Rabta, Tunis // *Pathol. Biol. (Paris)*. 2011. Vol. 59 (4). doi: 10.1016/j.patbio.2009.10.004.
6. Piroth L., Carrat F., Larrat S., Goderel I., Martha B., Payan C., Lunel-Fabiani F., Bani-Sadr F., Perronne C., Cacoub P., Pol S., Morand P. Prevalence and impact of GBV-C, SEN-V and HBV occult infections in HIV-HCV co-infected patients on HCV therapy // *J. Hepatol.* 2008. Vol. 49 (6). doi: 10.1016/j.jhep.2008.06.024.
7. Alexiev I., Shankar A., Dimitrova R. Origin and spread of HIV-1 in persons who inject drugs in Bulgaria // *Infect. Genet. Evol.* 2016. No. 46. doi: 10.1016/j.meegid.2016.05.029.
8. Кузнецова А.В., Витько А.В., Каравянская Т.Н., Баглай И.А., Рогачикова А.Е., Воронцова Г.А., Рудь С.С. Парентеральные вирусные гепатиты на Дальнем Востоке России: вирусологические и эпидемиологические особенности у моноинфицированных и пациентов с ко-инфекцией ВИЧ // *Клиническая фармакология и терапия.* 2015. Т. 24, № 1. С. 34–37. [Kuznetsova A.V., Vitko A.V., Karavyanskaya T.N., Baglai I.A., Rogachikova A.E., Vorontsova G.A., Rud S.S. Parenteral viral hepatitis in the Russian Far East: virological and epidemiological peculiarities in monoinfected patients and those co-infected with HIV. *Clinical pharmacology and therapy*, 2015, Vol. 24, No. 1, pp. 34–37 (In Russ.).]
9. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В., Карандашова И.В., Неверов А.Д., Михайловская Г.В. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2012. № 3. С. 4–10. [Pimenov N.N., Chulanov V.P., Komarova S.V., Karandashova I.V., Neverov A.D., Mikhailovskaya G.V. Hepatitis C in Russia: epidemiological characteristics and ways of diagnosis and surveillance improvement. *Epidemiology and infectious diseases*, 2012, No. 3, pp. 4–10 (In Russ.).]
10. Welzel T.M., Bhardwaj N., Hedskog C., Chodavarapu K., Camus G., McNally J., Agarwal K. Global epidemiology of HCV subtypes and resistance-associated substitutions evaluated by sequencing-based subtype analyses. *Journal of Hepatology.* 2017. Vol. 67 (2). doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.014.
11. Nakatani S.M., Santos C.A., Riediger I.N. Comparative performance evaluation of hepatitis C virus genotyping based on the 5' untranslated region versus partial sequencing of the NS5B region of brazilian patients with chronic hepatitis C // *Virol J.* 2011. Vol. 8. P. 459. doi: 10.1186/1743-422X-8-459.
12. El Hadad S., Al-Hamdan H., Linjawi S. Partial sequencing analysis of the NS5B region confirmed the predominance of hepatitis C virus genotype 1 infection in Jeddah, Saudi Arabia // *PLoS One.* 2017. Vol. 12 (5). e0178225. doi: 10.1371/journal.pone.0178225.
13. Михайлов М.И., Кюрегян К.К. *Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов.* М.: Икар, 2013. 336 с. [Mikhailov M.I., Kyuregyan K.K. *Molecular-biological basis of viral hepatitis control.* Moscow: Ikar Publishing house, 2013, 336 p. (In Russ.).]
14. Позднякова М.Е. Особенности современной наркоситуации в России // *Россия реформирующаяся.* 2016. № 14. С. 201–227. [Pozdnyakova M.E. Peculiarities of current drug abuse situation in Russia. *Russia reforming*, 2016, No. 14, pp. 201–227 (In Russ.).]
15. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Дадашева А.Э. ВИЧ-инфекция и трансфузионные вирусные гепатиты: важнейшие аспекты эпидемиологии, клиники и лечения // *Биомедицина (Баку).* 2007. № 2. С. 8–12. [Mamedov M.K., Kadirova A.A., Dadasheva A.E. HIV-infection and transfusive viral hepatitis: important aspects of epidemiology, clinical manifestations and treatment. *Biomedicine (Baku)*, 2007, No. 2, pp. 8–12 (In Russ.).]
16. Жебрун А.Б., Калинина О.В. Вирусный гепатит С: эволюция эпидемического процесса, эволюция вируса // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2016, № 1. С. 102–112. [Zhebrun A.B., Kalinina O.V. Viral hepatitis C: evolution of epidemic process, viral evolution. *Journal of microbiology, epidemiology and immune biology*, 2016, No. 1, pp. 102–112 (In Russ.).]
17. Азимова С.М., Дустов А.Д., Турсунов Р.А. Хронический гепатит «С» в Таджикистане // *Вестник Авиценны.* 2015. № 2 (63). С. 82–89. [Azimova S.M., Dustov A.D., Tursunov R.A. Chronic hepatitis «C» in Tajikistan. *Avicenna Newsletter*, 2015, No. 2 (63), pp. 82–89 (In Russ.).]

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 17.01.2020 г.

Сведения об авторах:

- Базыкина Елена Анатольевна* — младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов и СПИД ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора; 680000, г. Хабаровск, ул. Шевченко, д. 2; аспирант кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2; e-mail: alyonaf@yandex.ru;
- Туркутюков Вячеслав Борисович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и военной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; 690002, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2; e-mail: epidemiology.dvfo@mail.ru;
- Троценко Ольга Евгеньевна* — доктор медицинских наук, директор ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора; 680000, г. Хабаровск, ул. Шевченко, д. 2; e-mail: trotsenko_oe@hniiem.ru;
- Котова Валерия Олеговна* — заведующая лабораторией профилактики вирусных гепатитов и СПИДа ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора; 680000, г. Хабаровск, ул. Шевченко, д. 2; e-mail: adm@hniiem.ru;
- Бутакова Людмила Васильевна* — научный сотрудник Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению ЭВИ ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора; 680000, г. Хабаровск, ул. Шевченко, д. 2; e-mail: adm@hniiem.ru;
- Балахонцева Людмила Анатольевна* — руководитель Дальневосточного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора; 680000, г. Хабаровск, ул. Шевченко, д. 2; e-mail: adm@hniiem.ru.