



NS5A-мутации резистентности при ВГС-моноинфекции и коинфекции ВГС/ВИЧ после неэффективного лечения

А. Д. Коско, Е. Л. Гасич

Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Провести сравнительный анализ частоты и спектра мутаций устойчивости к ингибиторам NS5A у пациентов с моноинфекцией вирусом гепатита С (ВГС) и коинфекцией ВГС/ВИЧ при неэффективности терапии препаратами прямого противовирусного действия (ПППД).

Материалы и методы. В исследование включены 180 пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ и 180 пациентов с моноинфекцией ВГС с рецидивом или реинфекцией после терапии, содержащей ингибиторы NS5A. Проведен частотный подбор групп по полу, возрасту и субтипу ВГС. Генотипирование ВГС и определение мутаций резистентности выполняли методом секвенирования по Сэнгеру фрагментов генома Core/E1 и NS5A.

Результаты. В структуре этиологических факторов вирусологической неудачи у пациентов с коинфекцией ВИЧ установлено доминирование субтипа 3а ВГС (53,9 %). Суммарная частота выявления мутаций, ассоциированных с резистентностью (Resistance-Associated Substitutions, RAS) в регионе NS5A, составила 60,6 % при коинфекции ВИЧ и 66,1 % — при моноинфекции ВГС ($p = 0,283$). Выявлены выраженные субтип-специфические межгрупповые различия в спектре мутаций для субтипов 1а, 1b и 3а. В случае субтипа 3а у моноинфицированных пациентов преобладали клинически значимые высокорезистентные штаммы (A30K/S, Y93H и их комбинации с A62), а при коинфекции ВИЧ — полиморфизмы, ассоциированные со снижением чувствительности (преимущественно A62). Для субтипа 1b при моноинфекции чаще встречались RAS высокой значимости с ведущей ролью Y93H, при коинфекции — сложные профили (A30Q + L31M + Y93H). Для субтипа 1а при коинфекции доминировали высокорезистентные варианты (Q30R, Y93C), при моноинфекции — мутации умеренной значимости (M28T, L31V).

Заключение. Общая частота выявления мутаций резистентности в гене NS5A значимо не различалась между группами коинфекции ВИЧ и моноинфекции ВГС. Однако спектры этих мутаций существенно зависели как от субтипа вируса, так и от наличия ВИЧ-коинфекции. Полученные данные указывают на необходимость определения мутаций резистентности перед повторными курсами терапии у пациентов с предшествующей вирусологической неудачей.

Ключевые слова: вирус гепатита С, коинфекция ВГС/ВИЧ, ингибиторы NS5A, мутации резистентности

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках задания 4.2.49 «Изучить современные эпидемиологические и молекулярно-генетические аспекты циркуляции вируса гепатита С в условиях воздействия внешних факторов — противовирусной терапии и миграции населения», подпрограмма «Фундаментальные основы медицины» ГПНИ «Экспериментальная медицина и медицинские биотехнологии» (номер государственной регистрации 20250244 от 24.03.2025).

Для цитирования: Коско АД, Гасич ЕЛ. NS5A-мутации резистентности при ВГС-моноинфекции и коинфекции ВГС/ВИЧ после неэффективного лечения. Проблемы здоровья и экологии. 2026;23(3):86–95. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2026-23-3-10>

NS5A resistance mutations in HCV mono-infection and HCV/HIV coinfection after ineffective therapy

Anastasiya D. Kasko, Elena L. Gasich

Republican Centre for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To conduct a comparative analysis of the frequency and spectrum of resistance mutations to NS5A inhibitors in patients with hepatitis C virus (HCV) mono-infection and HCV/HIV coinfection after failed treatment with direct-acting antiviral drugs.

Materials and methods. The study included 180 patients with HCV/HIV coinfection and 180 patients with HCV mono-infection who relapsed or reinfected after therapy containing NS5A inhibitors. Frequency matching was performed across groups by gender, age, and HCV subtype. HCV genotyping and resistance mutation detection were performed using Sanger sequencing of Core/E1 and NS5A genome fragments.

Results. HCV subtype 3a was found to be dominant (53.9%) among the etiologic factors of virological failure in patients with HIV coinfection. The overall frequency of Resistance-Associated Substitutions (RAS) detection in the NS5A region was 60.6% in HIV coinfection and 66.1% in HCV mono-infection ($p=0.283$). Significant subtype-specific intergroup differences in the mutation spectrum were revealed for subtypes 1a, 1b, and 3a. In the case of subtype 3a, clinically significant highly resistant strains (A30K/S, Y93H, and their combinations with A62) prevailed in mono-infected patients, while polymorphisms associated with decreased sensitivity (mainly A62) prevailed in HIV coinfection. For subtype 1b, high-significance RAS with a leading role played by Y93H were more common in mono-infection, while complex profiles (A30Q+L31M±Y93H) were found in coinfection. For subtype 1a, highly resistant variants (Q30R, Y93C) predominated in coinfection, while mutations of moderate significance (M28T, L31V) predominated in mono-infection.

Conclusion. The overall frequency of detection of resistance mutations in the NS5A gene did not differ significantly between the HIV coinfection and HCV mono-infection groups. However, the patterns of these mutations significantly depended on both the viral subtype and the presence of HIV coinfection. These data indicate the need to identify resistance mutations before repeat courses of therapy in patients with prior virological failure.

Keywords: hepatitis C virus, HCV/HIV coinfection, NS5A inhibitors, resistance mutations

Author contributions. All authors made a significant contribution to the search and analytical work and to the preparation of the manuscript, read and approved the final version for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was carried out as part of the task 4.2.49 "To study modern epidemiological and molecular genetic aspects of the circulation of the hepatitis C virus under the influence of external factors – antiviral therapy and population migration" subprogram "Fundamental Principles of Medicine" of the State Program for Scientific Research "Experimental Medicine and Medical Biotechnologies" (State registration No. 20250244 dated 24.03.2025).

For citation: Kasko AD, Gasich EL. NS5A resistance mutations in HCV mono-infection and HCV/HIV coinfection after ineffective therapy. *Health and Ecology Issues*. 2026;23(3):86–95. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2026-23-3-10>

Введение

Сочетанное течение гепатита С (ВГС) и инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция) обусловлено едиными гемоконтактными путями заражения и характеризуется взаимным отягощением патогенетических механизмов. Наличие ВИЧ-инфекции снижает вероятность спонтанной элиминации ВГС и ускоряет прогрессирование фиброза печени, повышая риск развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Коинфекция, в свою очередь, увеличивает вирусную нагрузку ВГС и риск его передачи. Эффективное ведение таких пациентов основано на своевременном назначении антиретровирусной терапии (АРТ) и современных лекарственных средств прямого противовирусного действия (direct acting antivirals

(DAA) — ПППД [1]. В странах бывшего Советского Союза, включая Беларусь, отмечается высокая распространенность генотипа 3a, что требует мониторинга резистентности с учетом региональных особенностей [2].

Несмотря на высокую эффективность современных схем лечения, у определенной когорты пациентов с хроническим гепатитом С (примерно 2–5 %) регистрируется отсутствие устойчивого вирусологического ответа. Ведущим механизмом, лежащим в основе снижения эффективности лечения, является накопление ассоциированных с резистентностью замен (resistance-associated substitutions (RAS)) в генах, кодирующих белки-мишени противовирусных препаратов (NS3/4A, NS5A и NS5B) [3].

Наличие RAS ограничивает эффективность последующих курсов лечения, что делает их определение критически важным при планировании повторной терапии. Это особенно актуально для пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ, у которых риск быстрого прогрессирования заболеваний печени значительно выше.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ частоты и спектра мутаций устойчивости к ингибиторам NS5A у пациентов с моноинфекцией ВГС и коинфекцией ВГС/ВИЧ при неэффективности терапииПППД.

Материалы и методы

Объект исследования — образцы плазмы крови от 360 пациентов (180 — с коинфекцией ВГС/ВИЧ, 180 — с моноинфекцией ВГС), поступившие в 2018–2025 гг. из всех регионов Республики Беларусь. Группы сопоставлены методом частотного подбора по полу, возрасту (с допустимым отклонением ± 5 лет) и субтипу ВГС. Критерии включения:

- рецидив или реинфекция после завершения терапии, содержащей ингибиторы NS5A (даклатасвир, велпатасвир, ледипасвир) в составе комбинаций: даклатасвир + софосбувир, ледипасвир + софосбувир или велпатасвир + софосбувир;
- отсутствие леченияПППД в течение ≥ 3 месяцев до взятия образца.

Генотипирование (Core/E1) и определение RAS (NS5A) выполняли секвенированием по Сэнгеру согласно ранее описанным методикам [4]. После идентификации субтипа ВГС выполнялось определение RAS к ингибиторам NS5A белка согласно опубликованным методикам [5]. Анализ RAS проводили с использованием онлайн-алгоритма geno2pheno HCV v.0.92 (<https://hcv.geno2pheno.org/>). Замены классифицировали как «высокорезистентные» (high-level resistance), если мутации ассоциировались с клинической неудачей (Y93H, A30K/S, Q30R, L31M + V + Y93H и др.), и «со сниженной восприимчивостью» (reduced susceptibility) — замены с недостаточно доказанной клинической значимостью (A62, M28V без сочетанных мутаций, A92T или варианты, значимые для других генотипов ВГС) [6].

Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica, v.10. Оценку значимости различий частотных показателей в двух независимых группах проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона (при частотах < 5 использовали точный критерий Фишера). Данные представлены в виде долей (%) и стандартной ошибки доли (m), а также абсолютных значений (n/N). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Схема исследования представлена на рисунке 1.

Результаты и обсуждение

В обеих исследуемых группах преобладали мужчины — 131 человек (72,8 $\pm$ 3,3 %), женщин было 49 (27,2 $\pm$ 3,3 %). Медианный возраст пациентов обеих групп составил 44 года.

Распределение по возрастным категориям также было сопоставимым. Наибольшая доля пациентов относилась к возрастной группе 35–49 лет: 77,2 $\pm$ 3,1 % (n = 139) в группе коинфекции и 70,0 $\pm$ 3,4 % (n = 126) — в группе моноинфекции. В возрастной группе до 35 лет было 16 пациентов (8,9 $\pm$ 2,1 %) с коинфекцией и 21 (11,7 $\pm$ 2,4 %) — с моноинфекцией. В группе 50 лет и старше было 25 пациентов с коинфекцией ВИЧ (13,9 $\pm$ 2,6 %) и 33 пациента (17,8 $\pm$ 2,8 %) — с моноинфекцией ВГС.

Группа сравнения (моноинфекция ВГС, n = 180) формировалась методом подбора пар по отношению к основной когорте (коинфекция ВГС/ВИЧ, n = 180). Вследствие этого архитектура распределения вариантов вируса в обеих группах была практически идентичной и детерминировалась дизайном исследования. В обеих выборках превалировал субтип 3a (53,9 и 52,2 % соответственно), субтипы 1b и 1a выявлялись в 22–23 % случаев, а рекомбинантная форма 2k/1b и редкие субтипы генотипа 2 (2a, 2c) суммарно составили менее 3 %. Полученное доминирование субтипа 3a согласуется с недавними исследованиями в Российской Федерации, где этот субтип также преобладает среди пациентов с вирусологической неудачей после терапии, содержащей ингибиторы NS5A [7]. Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов и структура распределения субтипов ВГС в анализируемых группах представлены в таблице 1.

Анализ RAS показал, что в обеих группах выявлен широкий спектр аминокислотных замен в NS5A-участке генома ВГС субтипов 1a, 1b и 3a. Общая частота выявления любых замен в NS5A (включая полиморфизмы со сниженной чувствительностью) составила 60,6 $\pm$ 3,6 % (109/180) при коинфекции и 66,1 $\pm$ 3,5 % (119/180) — при моноинфекции (p = 0,283). Аналогичные показатели (64,8 % любых RAS) были недавно получены в крупном канадском когортном исследовании, что подтверждает высокую распространенность NS5A-замен в популяции пациентов после неудачной DAA-терапии [8]. В условиях коинфекции доля изолятов с высоким уровнем резистентности, ассоциированной с мутациями в генах RAS, составила 31,7 $\pm$ 3,5 % (57 из 180), тогда как при моноинфекции этот показатель был выше — 44,4 $\pm$ 3,7 % (80 из 180) (p = 0,013).

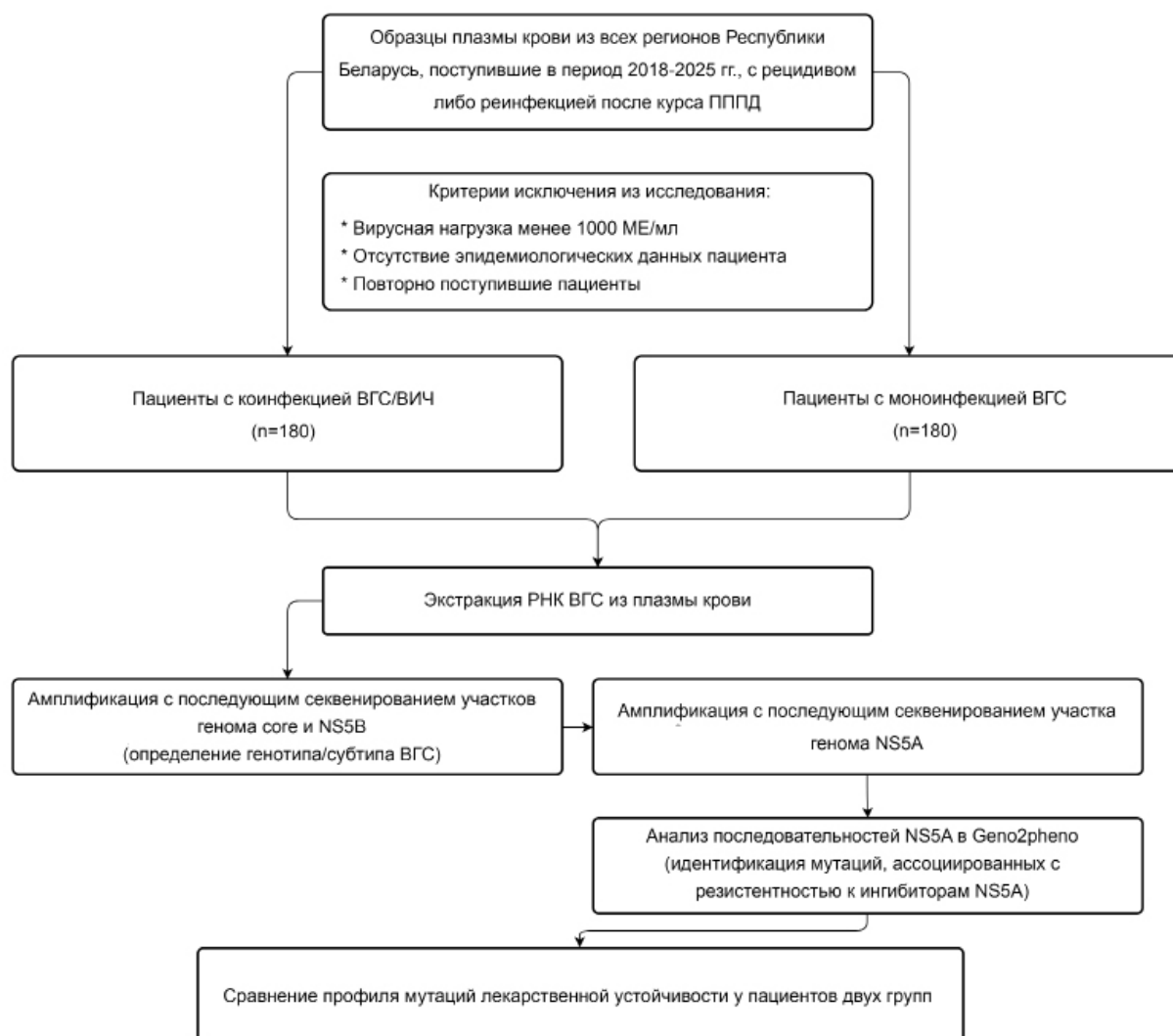


Рисунок 1. Схема исследования
Figure 1. Study design

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов и распределение субтипов ВГС в исследуемых группах

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the examined patients and distribution of HCV subtypes in the study groups

Показатель	Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ (n = 180)	Пациенты с ВГС (n = 180)
Пол		
Мужской, n (%)	131 (72,8±3,3)	131 (72,8±3,3)
Женский, n (%)	49 (27,2±3,3)	49 (27,2±3,3)
Возраст		
Медианный возраст, лет	44 [27; 61]	44 [26; 68]
До 35 лет, n (%)	16 (8,9±2,1)	21 (11,7±2,4)
35–49 лет, n (%)	139 (77,2±3,1)	126 (70,0±3,4)
≥ 50 лет, n (%)	25 (13,9±2,6)	33 (17,8±2,8)

Окончание таблицы 1
End of Table 1

Показатель	Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ (n = 180)	Пациенты с ВГС (n = 180)
Распределение генотипов/субтипов ВГС		
Генотип 1, n (%)	79 (43,9±3,7)	82 (45,6±3,7)
1a, n (%)	39 (21,7±3,7)	40 (22,2±3,1)
1b, n (%)	40 (22,2±3,1)	42 (23,3±3,2)
Рекомбинантная форма 2k/1b, n (%)	3 (1,7±1,0)	3 (1,7±1,0)
Генотип 2, n (%)	1 (0,6±0,6)	1 (0,6±0,6)
2a, n (%)	1 (0,6±0,6)	—
2c, n (%)	—	1 (0,6±0,6)
Генотип 3/3a, n (%)	97 (53,9±3,7)	94 (52,2±3,7)

Наиболее распространенными в обеих исследуемых группах оказались замены в позиции 62 (62I/L/M/P/S/T/W), которые достоверно чаще детектировались у пациентов с ВГС/ВИЧ — 38,3±3,6 % (n = 69) против 26,7±3,6 % (n = 48) в группе моноинфекции ВГС (p = 0,019). В противоположность этому, в когорте с моноинфекцией ВГС статистически значимо регистрировались варианты, включающие замену в позиции 93. Так, комбинации A62F/L/S/T/V/W + Y93H наблюдались с частотой 11,1±2,3 % (n = 20) по сравнению с 5,0±1,6 % (n = 9) при коинфекции (p = 0,034), а сочетание замен 31I/M/V + 93H — с частотой

8,9±2,1 % (n = 16) против 1,1±0,8 % (n = 2) соответственно (p = 0,001). Ряд профилей RAS, а именно 30R, 28V + 30R, 30Q + 31M, 30Q + 31M + 93H, 92T и 93C, были выявлены исключительно у пациентов с коинфекцией ВИЧ, что может свидетельствовать о более высокой гетерогенности вирусной популяции и о потенциально повышенном риске формирования мультирезистентных вариантов. Профиль и частота распределения аминокислотных замен в локусе NS5A у лиц с моно- и коинфекцией ВИЧ в исследуемых группах представлены в таблице 2.

Таблица 2. Профиль и частота распределения аминокислотных замен в локусе NS5A у лиц с моно- и коинфекцией ВИЧ

Table 2. Profile and frequency of distribution of amino acid substitutions in the NS5A locus in individuals with HIV mono- and coinfection

Мутации	Кoineкция ВГС/ВИЧ, % (n = 180)	Моноинфекция ВГС, % (n = 180)	Значимость (p)*
28T/V	1,7	3,3	0,505
28V + 30R	0,6	—	1,000
28V + 58R	0,6	—	1,000
28L/V + 62L/S	1,7	—	0,248
30Q/R	1,7	0,6	0,623
30Q + 31M	0,6	—	1,000
30H + 58S	—	0,6	1,000
30K/S + 31I + 62L/W	—	1,1	0,499
30K + 62I/L/P/S/T/V	2,8	7,8	0,034*
30K/P/S/T + 62I/L/S/T + 93H	1,1	1,2	1,000
30Q + 31M + 93H	1,1	—	0,499
31M/V	1,7	3,3	0,505
31I + 62W + 93H	—	0,6	1,000
31I/M/V + 93H	1,1	8,9	0,001*
62I/L/M/P/S/T/W	38,3	26,7	0,019*

Окончание таблицы 2

End of Table 2

Мутации	Коинфекция ВГС/ВИЧ, % (n = 180)	Моноинфекция ВГС, % (n = 180)	Значимость (p)*
62F/L/S/T/V/W+Y93H	5,0	11,1	0,034*
92T	1,1	—	0,499
93C/H	1,7	0,6	0,623
Общая частота замен	60,6	66,1	0,283

*p < 0,05

Принимая во внимание выраженную субтип-специфичность спектра RAS к ингибиторам NS5A на фоне идентичного распределения генотипов в сравниваемых группах, детальный анализ профилей и частоты выявления RAS выполнялся непосредственно для каждого из выявленных в нашем исследовании субтипов ВГС.

Субтип 3a ВГС. Полученные результаты продемонстрировали превалирование субтипа 3a среди лиц с вирусологической неудачей предшествующих режимов терапии в обеих группах — 90,7 % (88/97) у пациентов с ВГС/ВИЧ и 91,8 % (89/94) у пациентов с моноинфекцией ВГС (p = 0,791). Данная тенденция согласуется с опубликованными данными о высоком генетическом барьере резистентности и предрасположенности субтипа 3a к селекции мутаций лекарственной устойчивости в регионе NS5A [9]. Однако при сравнении мутационных профилей выявлены статистически значимые различия. Так, в группе моноинфекции ВГС достоверно чаще регистрировались варианты, ассоциированные с высоким уровнем резистентности, — 43,6 % (41/94) против 16,5 % (16/97) в группе ВГС/ВИЧ (p = 0,001). Напротив, для пациентов с коинфекцией ВИЧ было характерно преобладание замен, обуславливающих лишь умеренное снижение чувствительности, — 74,2 % (72/97) по сравнению с 51,1 % (48/94) в группе моноинфекции ВГС (p = 0,001). Ключевыми заменами в обеих группах были A30K/S и Y93H, относящиеся к мутациям высокого уровня резистентности, однако частота их выявления была значимо выше в группе с моноинфекцией ВГС. Комбинация A30K с заменами в позиции A62 выявлялась в 14,9 % (14/94) случаев против 5,2 % (5/97) при коинфекции ВГС/ВИЧ (p = 0,024). Сочетание Y93H с заменами в позиции A62 регистрировалось у 21,3 % (20/94) пациентов с моноинфекцией против 9,3 % (9/97) в группе коинфекции (p = 0,022). Сочетания в позициях A30 и A62 с Y93H также встречались чаще при моноинфекции — 5,3 % (5/94) против 2,1 % (2/97), однако из-за малого числа наблюдений различие не достигло статистической значимости (p = 0,273). Наличие указанных профилей обуславливает резистентность к даклатасвиру, элбасвиру и ле-

дипасвиру, а присутствие мутации Y93H дополнительно снижает эффективность применения пибрентасвира и велпатасвира. Сложные мутационные профили, такие как A30K/S + A31I + A62L/W (2,1 %, 2/94) и A31I + A62W + Y93H (1,1 %, 1/94) встречались только в группе пациентов с моноинфекцией ВГС.

Дополнительно был идентифицирован ряд единичных полиморфизмов с низкой или недостаточно подтвержденной клинической значимостью. Среди них доминировали замены в позиции A62, ассоциированные со снижением чувствительности вирусных изолятов к даклатасвиру. Данные варианты со статистически значимо большей частотой регистрировались у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ: 71,1 % (69/97) против 51,1 % (48/94) в группе с моноинфекцией ВГС (p = 0,005). Кроме того, у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ были идентифицированы сочетанные замены M28L/V + A62L/S (3,1 %, 3/97), ассоциированные со снижением чувствительности вирусных изолятов к даклатасвиру. Частота и профиль идентифицированных RAS в NS5A-участке генома субтипа 3a ВГС представлены на рисунке 2.

Субтип 1b ВГС. Оценка профилей резистентности в регионе NS5A субтипа 1b ВГС также продемонстрировала выраженные различия в частоте встречаемости RAS между анализируемыми когортами. Общая частота RAS была значимо выше в группе моноинфекции ВГС и составила 57,1 % (24/42) против 30,0 % (12/40) у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ (p = 0,019). В обеих когортах преобладали замены, обеспечивающие высокий уровень устойчивости к ингибиторам NS5A, однако их частота также была достоверно выше при моноинфекции: 54,8 % (23/42) против 25,0 % (10/40) соответственно (p = 0,009).

Наиболее характерными для данного субтипа являлись замены в позициях 30, 31 и 93. Вариант A30Q, ассоциированный с высоким уровнем устойчивости вируса к даклатасвиру и омбитасвиру, регистрировался с сопоставимой частотой в обеих группах — 2,5 % (1/40) при коинфекции ВИЧ и 2,4 % (1/42) при моноинфекции ВГС (p = 1,000). Замена L31M, индуцирующая

снижение чувствительности к элбасвиру и ледипасвиру, идентифицировалась в 5,0 % (2/40) образцов при коинфекции и в 11,9 % (5/42) — при моноинфекции ($p = 0,434$). Клинически наиболее значимой является мутация Y93H, которая в со-

ставе комбинации L31M/V + Y93H регистрировалась в когорте пациентов с моноинфекцией ВГС со статистически значимо большей частотой — в 38,1 % (16/42) случаев против 5,0 % (2/40) в группе коинфекцией ВГС/ВИЧ.

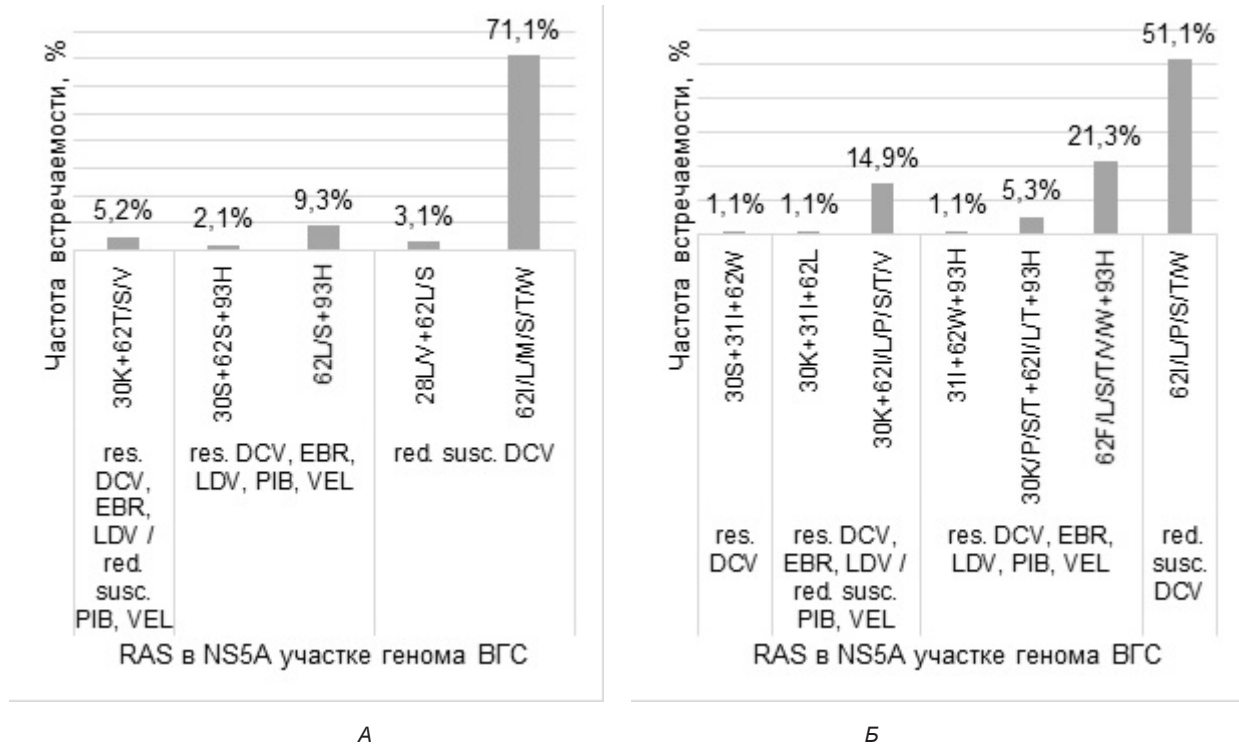


Рисунок 2. Спектр и частота выявления вариантов, ассоциированных с резистентностью (RAS), в регионе NS5A ВГС субтипа 3a: А — в когорте пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ; Б — в группе пациентов с моноинфекцией ВГС
Figure 2. Spectrum and frequency of detection of resistance-associated variants (RAS) in the NS5A region of HCV subtype 3a: А — in the cohort of patients with HCV/HIV coinfection; Б — in the group of patients with HCV mono-infection

Примечание. Здесь и далее: res. — резистентность, red. susc. — снижение восприимчивости, DCV — даклатасвир, EBR — элбасвир, LDV — ледипасвир, OBV — омбитасвир, PIB — пибрентасвир, VEL — велпатасвир.
Note. From here on: res. — resistance, red. susc. — reduce of susceptibility, DCV — daclatasvir, EBR — elbasvir, LDV — ledipasvir, OBV — ombitasvir, PIB — pibrentasvir, VEL — velpatasvir.

Несмотря на меньшую общую частоту RAS при ВГС/ВИЧ, в этой группе чаще выявлялись сложные комбинации мутаций: A30Q + L31M (2,5 %, 1/40) и A30Q + L31M + Y93H (5,0 %, 2/40), которые отсутствовали в группе моноинфекции. Присутствие замены Y93H, особенно в сочетании с мутациями в позициях 30 и 31, обуславливает формирование фенотипа множественной резистентности практически ко всем применяемым ингибиторам NS5A в клинической практике.

Замены, классифицируемые как оказывающие умеренное влияние на чувствительность к DAA, встречались редко в обеих группах. В когорте пациентов с ВГС/ВИЧ в 5,0 % (2/40) случаев выявлена мутация A92T, ассоциированная с умеренным снижением восприимчивости к ледипасвиру и омбитасвиру. В группе моноинфекции

ВГС в 2,4 % (1/42) случаев детектированы замены A30H + A58S, также относящиеся к категории умеренного снижения чувствительности, но уже к даклатасвиру и ледипасвиру. Частота и спектр выявленных RAS в NS5A-участке генома ВГС субтипа 1b представлены на рисунке 3.

Таким образом, для субтипа 1b выявлены межгрупповые различия в частоте встречаемости и спектре RAS между пациентами с коинфекцией ВГС/ВИЧ и моноинфекцией ВГС. В группе моноинфекции клинически значимые мутации регистрировались достоверно чаще, причем с преобладанием вариантов, ассоциированных с высоким уровнем резистентности, среди которых особое место занимали комбинации, включающие замены Y93H и L31M/V.

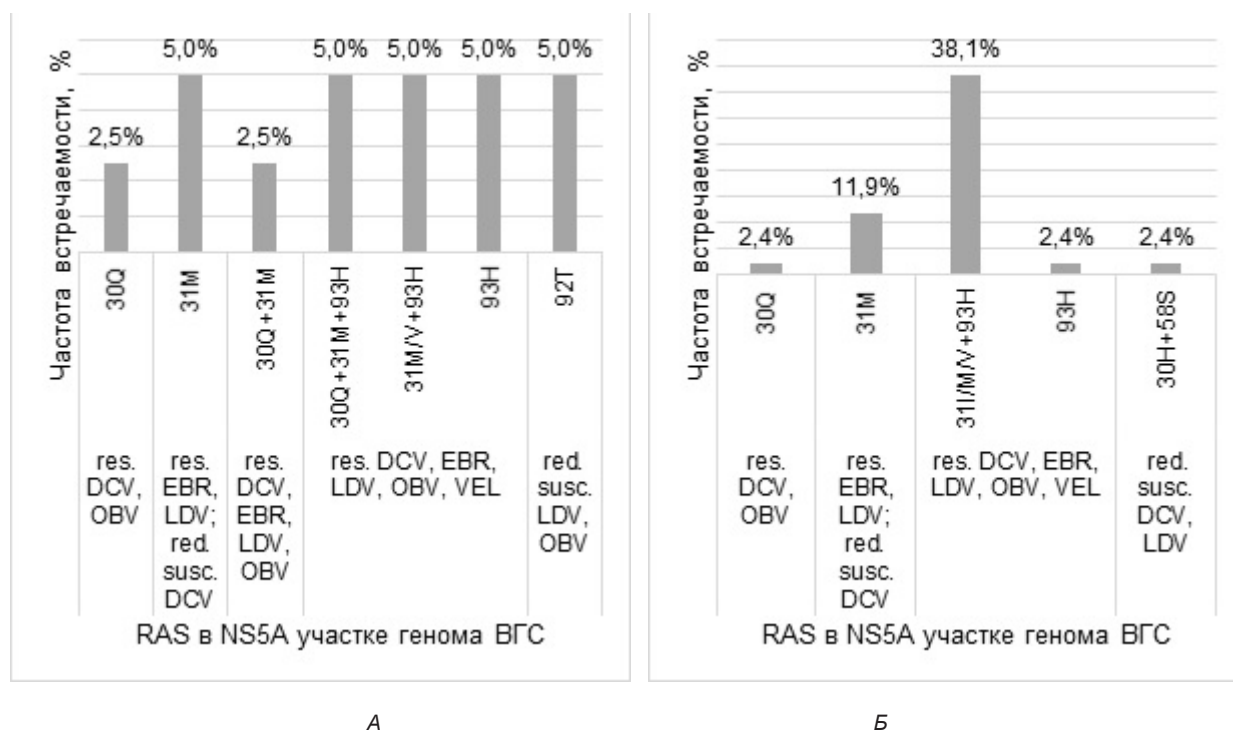


Рисунок 3. Спектр и частота выявления вариантов, ассоциированных с резистентностью (RAS), в регионе NS5A ВГС субтипа 1b: А — в группе пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС; Б — в группе пациентов с моноинфекцией ВГС
 Figure 3. Spectrum and frequency of detection of resistance-associated variants (RAS) in the NS5A region of HCV subtype 1b: А — in the group of patient with HIV/HCV coinfection; Б — in the group of patients with HCV mono-infection

Субтип 1а ВГС. Анализ нуклеотидных последовательностей региона NS5A у пациентов с субтипом 1а продемонстрировал низкую распространенность RAS в обеих группах: 23,1 % (9/39) при коинфекции ВГС/ВИЧ против 17,5 % (7/40) при моноинфекции ВГС ($p = 0,587$). Примечательно, что при наличии замен в локусе 31 в обеих группах, они характеризовались различными аминокислотными профилями. Так, в группе сочетанной инфекции ВГС/ВИЧ верифицирована замена L31M, снижающая чувствительность вируса к даклатасвиру, элбасвиру и ледипасвиру. В свою очередь, у пациентов с моноинфекцией ВГС установлена замена L31V, дополнительно ассоциированная с формированием устойчивости к омбитасвиру ($p = 1,000$).

В группе с коинфекцией ВГС/ВИЧ чаще выявлялись RAS, определяющие высокий уровень резистентности к большинству ингибиторов NS5A-белка, такие как Q30R (5,1 %, 2/39), M28V + Q30R (2,6 %, 1/39) и Y93C (2,6 %, 1/39). В группе моноинфекции ВГС из клинически значимых мутаций обнаружена только замена M28T (5 %, 2/40), обладающая аналогичным спектром устойчивости. Различия в общей частоте RAS между группами были статистически недостоверными ($p = 0,615$).

Природные полиморфизмы с низкой или требующей уточнения фенотипической значимостью (преимущественно замена M28V) регистрировались с сопоставимой частотой в обеих когортах: 7,7 % (3/39) при коинфекции ВГС/ВИЧ и 10,0 % (4/40) при моноинфекции ВГС ($p = 1,000$). Кроме того, в группе сочетанной инфекции была верифицирована редкая комбинация замен M28V + A58R (2,6 %, 1/39), присутствие которых приводит к снижению восприимчивости ВГС к таким препаратам, как омбитасвир и велпатасвир. Частота и спектр выявленных RAS в NS5A-участке генома ВГС субтипа 1а представлены на рисунке 4.

Таким образом, для субтипа 1а выявлены различия как в частоте, так и в спектре RAS между группами пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ и моноинфекцией ВГС. В когорте пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ преобладали варианты, ассоциированные с высоким уровнем резистентности (Q30R, M28V + Q30R и Y93C). Напротив, для группы с моноинфекцией ВГС были характерны замены M28T и L31V, относящиеся к категории умеренной фенотипической значимости. Вариант M28V, характеризующийся низким или умеренным влиянием на чувствительность вирусных изолятов к ингибиторам NS5A, выявлялся в обеих группах.

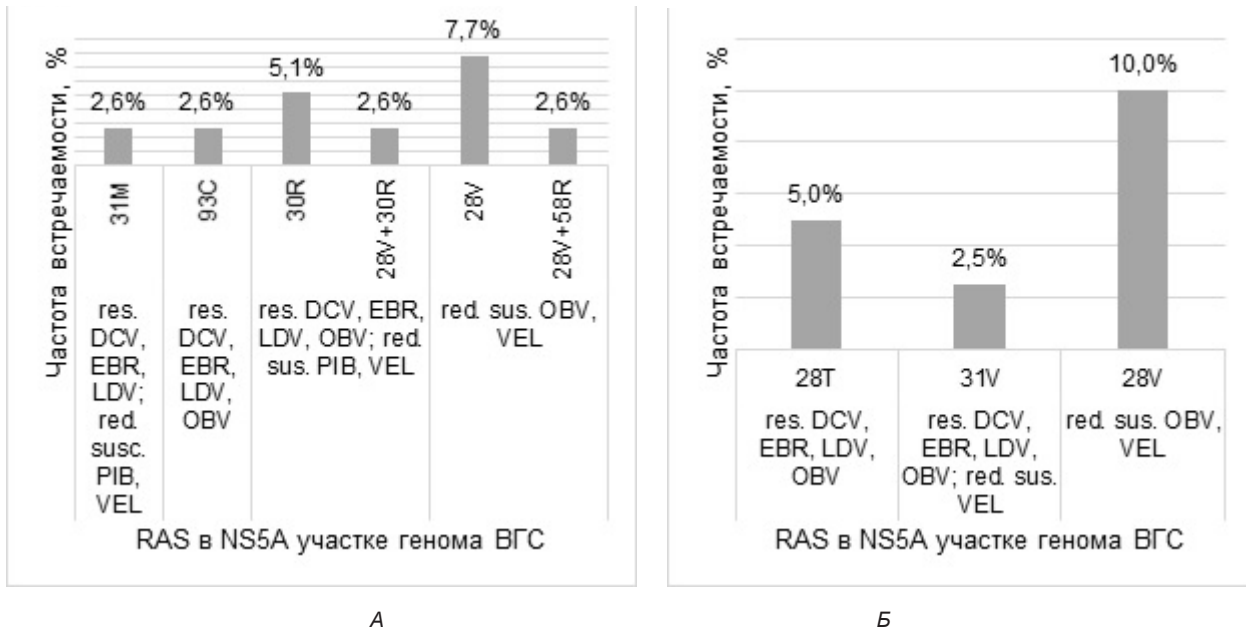


Рисунок 4. Спектр и частота выявления вариантов, ассоциированных с резистентностью (RAS), в регионе NS5A ВГС субтипа 1a: А — в группе пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС; Б — в группе пациентов с моноинфекцией ВГС
Figure 4. Spectrum and frequency of detection of resistance-associated variants (RAS) in the NS5A region of HCV subtype 1a: А — in the group of patients with HIV/HCV coinfection; Б — in the group of patients with HCV mono-infection

Закключение

Впервые для Республики Беларусь на популяционном уровне продемонстрировано доминирование субтипа 3a ВГС как в когорте пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ (53,9 %), так и при моноинфекции ВГС (52,2 %) в случае отсутствия устойчивого вирусологического ответа. Данный факт свидетельствует о высокой предрасположенности субтипа 3a к селекции вариантов, ассоциированных с RAS в регионе NS5A, отражая независимость этого молекулярно-эволюционного механизма от ВИЧ-статуса пациента.

Выявлены субтип-специфические различия в профилях RAS между группами с коинфекцией ВГС/ВИЧ и моноинфекцией ВГС. В отношении субтипа 3a ВГС, характеризующегося максимальной частотой выявления RAS (более 90 %), установлены качественные межгрупповые различия в структуре профилей устойчивости. Так, при моноинфекции ВГС со статистически значимо большей частотой формируются варианты с высоким уровнем резистентности, в то время как при коинфекции ВИЧ преобладает природный полиморфизм в локусе A62 ($p = 0,005$).

Для субтипа 1b при моноинфекции ВГС отмечена более высокая частота RAS ($p = 0,019$) и значительное преобладание устойчивых ва-

риантов, обусловленных комбинациями мутаций L31M/V + Y93H ($p = 0,001$), тогда как при коинфекции ВГС/ВИЧ идентифицированы более сложные профили (A30Q + L31M + Y93H).

Для субтипа 1a ВГС, характеризующегося минимальной частотой выявления RAS среди анализируемых вариантов, установлены качественные различия в спектре мутаций в зависимости от ВИЧ-статуса пациентов. Так, в когорте лиц с коинфекцией ВГС/ВИЧ регистрировались замены Q30R и Y93C, обуславливающие высокий уровень резистентности, в то время как при моноинфекции ВГС определялись варианты M28T и L31V, характеризующиеся умеренной фенотипической значимостью.

Полученные результаты обосновывают необходимость рутинного скрининга RAS при повторных курсах ПППД и могут быть использованы для эпидемиологического слежения за динамикой развития резистентности ВГС в ВИЧ-положительной популяции. Следует отметить, что некоторые исследования ставят под сомнение клиническую пользу тестирования RAS в рутинной практике, однако для пациентов с предшествующей вирусологической неудачей, особенно при коинфекции ВИЧ, определение RAS остается важным инструментом выбора рациональной повторной терапии [8, 10].

Список литературы / References

- Gobran ST, Ancuta P, Shoukry NH. A tale of two viruses: immunological insights into HCV/HIV coinfection. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:726419. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.726419>
- Mustafa A, Davlidova S, Abidi SH, Begimbetova D, Heimer R, Vermund SH, Ali S. Prevalence of resistance-associated substitutions (RAS) in hepatitis C virus in the Former Soviet Union countries. *BMJ Open Gastroenterol*. 2025;12(1):e001657. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2024-001657>
- Malandris K, Kalopitas G, Theocharidou E, Germanidis G. The role of RAS/RVs in the current management of HCV. *Viruses*. 2021;13(10):2096. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13102096>
- Гасич Е.Л., Еремин В.Ф. Генетическое разнообразие вируса гепатита С в Республике Беларусь. *Здравоохранение*. 2016;(10):24-28.
Gasich EL, Eremin VF. Genetic diversity of hepatitis C virus in Belarus. *Healthcare*. 2016;(10):24-28.
- Гасич Е.Л., Коско А.Д., Жаворонок С.В. Мутации лекарственной устойчивости вируса гепатита С (NS5A) у пациентов с опытом лечения препаратами прямого противовирусного действия (2018–2024). *Гепатология и гастроэнтерология*. 2026;10(1):44-50. DOI: <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2026-10-1-44-50>
Gasich EL, Kasko AD, Zhavoronok SV. Mutations of drug resistance of the hepatitis C virus (NS5A) in patients with experience of treatment with direct-acting antiviral drugs (2018–2024). *Hepatology and Gastroenterology*. 2026;10(1):44-50. DOI: <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2026-10-1-44-50>
- Kalaghatgi P, Sikorski AM, Knops E, Rupp D, Sierra S, Heger E, et al. Geno2pheno[HCV] – a web-based interpretation system to support hepatitis C treatment decisions in the era of direct-acting antiviral agents. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155869. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155869>
- Lapovok IA, Syrkin AV, Kirichenko AA, Shlykova AV, Lukyanenko NV, Safyanova TV, et al. Analysis of genetic polymorphisms and drug resistance mutations in the NS5 region of HCV genome (Flasuviricetes: Amarillovirales: Flaviviridae: Hepacivirus C) in samples obtained in 2022–2023 from HIV-infected treatment-naïve residents of Altai Krai. *Vopr Virusol*. 2025;70(3):224–233. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-298>
- Perera H, Imsirovic H, Macphail G, Webster D, Fraser C, Borgia S et al. Resistance-associated substitution testing trends and impact on HCV treatment outcomes in Canada: a CanHepC-CANUHC analysis. *J Viral Hepat*. 2025;32(2):e14058. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvh.14058>
- Sarrazin C. Treatment failure with DAA therapy: Importance of resistance. *Journal of Hepatology*. 2021;74(5):1472–1482. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.03.004>
- Fedorchenko SV, Klimenko Z, Martynovich T, Solianyk I, Suprunenko T. Retreatment of patients with chronic hepatitis C, subtype 3a, and cirrhosis, who previously failed a regimen containing second-generation NS5A inhibitors with sofosbuvir + glecaprevir/pibrentasvir and ribavirin for 16–24 weeks. *J Virol*. 2025;99(2):e0184324. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.01843-24>

Информация об авторах / Information about the authors

Коско Анастасия Дмитриевна, научный сотрудник лаборатории диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций, ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4237-5893>

e-mail: hivlab@belriem.by

Гасич Елена Леонидовна, д.б.н., доцент, заведующий лабораторией диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций, ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3662-3045>

e-mail: e.gasich@belriem.by

Anastasiya D. Kasko, Researcher at the Laboratory for HIV and Associated Infections Diagnostics, Republican Centre for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4237-5893>

e-mail: hivlab@belriem.by

Elena L. Gasich, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Laboratory for HIV and Associated Infections Diagnostics, Republican Centre for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3662-3045>

e-mail: e.gasich@belriem.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Гасич Елена Леонидовна

e-mail: e.gasich@belriem.by

Elena L. Gasich

e-mail: e.gasich@belriem.by

Поступила в редакцию / Received 18.06.2026

Поступила после рецензирования / Accepted 15.07.2026

Принята к публикации / Revised 04.09.2026