

УДК: 616.98:578.828.6:577.2J-036.22:614.4

МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР ЗА ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Юлдашев Т.-М.К.¹, Шеркулов Ф.Ж.¹, Юлдашев К.Х.², Умиров С.Э.², Юлдашева С.³

¹Республиканский центр по борьбе со СПИД

²Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

³Вестминстерский международный университет в Ташкенте

OIV-INFEKSIYASI BO‘YICHA MOLEKULAR-EPIDEMIOLOGIK NAZORAT: ZAMONAVIY IMKONIYATLAR VA SOG‘LIQNI SAQLASH TIZIMI UCHUN AHAMIYATI

Yuldashev T.-M.K.¹, Sherqulov F.J.¹, Yuldashev K.X.², Umirov S.E.², Yuldasheva S.³

¹ Respublika OITSga qarshi kurashish markazi

²Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi

³Toshkentdagi Vestminster xalqaro universiteti

MOLECULAR-EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE OF HIV INFECTION: CURRENT CAPABILITIES AND SIGNIFICANCE FOR THE HEALTHCARE SYSTEM

Yuldashev T.-M.K.¹, Shequlov F.J.¹, Yuldashev K.Kh.², Umirov S.E.², Yuldasheva S.³

Republican Center for fight AIDS

²Center for Professional Skills Development of Medical Workers

³Westminster International University in Tashkent

Аннотация

Актуальность. Классический эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией, основанный на регистрации случаев и опросе пациентов, не отражает внутренней динамики эпидемии и структуры циркулирующих вариантов вируса. Молекулярно-эпидемиологический надзор (МЭН), интегрирующий секвенирование генома ВИЧ и филогенетический анализ в систему рутинного надзора, восполняет этот пробел.

Цель. Обобщить современные представления о методологии и практическом значении МЭН и обосновать направления его внедрения в национальную систему противодействия ВИЧ-инфекции в Республике Узбекистан.

Материалы и методы. Проведён аналитический обзор литературы по молекулярной эпидемиологии ВИЧ-1 в Центральной Азии; в качестве иллюстрации возможностей МЭН приведены собственные данные секвенирования 151 образца (2025 г.) с определением субтипа по региону pol/INT и мутаций лекарственной устойчивости.

Результаты. Молекулярный ландшафт эпидемии в регионе определяется преобладанием рекомбинантной формы CRF02_AG и суб-субтипа A6 при нарастающей доле уникальных рекомбинантов; в собственной выборке доля CRF02_AG составила 49,3%, A6 - 38,7%,

URF - 12,0%. МЭН обеспечивает выявление сетей передачи, расследование внутрибольничных вспышек, мониторинг лекарственной устойчивости и оценку эффективности программ.

Заключение. Для Узбекистана, расположенного в зоне интенсивных миграционных потоков, институционализация МЭН представляется практической необходимостью, требующей нормативного закрепления процедур, укрепления лабораторного потенциала и соблюдения принципов конфиденциальности.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; молекулярно-эпидемиологический надзор; филогенетический анализ; кластеры передачи; лекарственная устойчивость; CRF02_AG; суб-субтип A6.

Annotatsiya

Dolzarbli. Holatlarni ro'yxatga olish va bemorlarni so'rovdan o'tkazishga asoslangan klassik epidemiologik nazorat OIV-infeksiyasi epidemiyasining ichki dinamikasi va sirkulyatsiyadagi virus variantlari tuzilishini aks ettirmaydi. OIV genomini sekvenslash va filogenetik tahlilni rutin nazorat tizimiga integratsiya qiluvchi molekulyar-epidemiologik nazorat (MEN) ushbu bo'shliqni to'ldiradi.

Maqsad. MEN metodologiyasi va amaliy ahamiyati haqidagi zamonaviy tasavvurlarni umumlashtirish hamda uni O'zbekiston Respublikasining OIV-infeksiyasiga qarshi milliy tizimiga joriy etish yo'nalishlarini asoslash.

Materiallar va usullar. Markaziy Osiyoda OIV-1 molekulyar epidemiologiyasi bo'yicha adabiyotlarning analitik sharhi o'tkazildi; MEN imkoniyatlarini ko'rsatish uchun pol/int regioni bo'yicha subtipni va dori-darmonlarga chidamlilik mutatsiyalarini aniqlash bilan 151 namunani sekvenslashning (2025 y.) o'z ma'lumotlari keltirildi.

Natijalar. Mintaqadagi epidemiyaning molekulyar landshafti CRF02_AG rekombinant shakli va A6 sub-subtipining ustunligi, shuningdek noyob rekombinantlar ulushining ortib borishi bilan belgilanadi; o'z namunasida CRF02_AG ulushi 49,3%, A6 - 38,7%, URF - 12,0% ni tashkil etdi. MEN yuqish tarmoqlarini aniqlash, kasalxona ichi ognoqlarini tergov qilish, dori-darmonlarga chidamlilikni monitoring qilish va dasturlar samaradorligini baholash imkonini beradi.

Xulosa. Intensiv migratsiya oqimlari zonasida joylashgan O'zbekiston uchun MEN ni institutsionalizatsiya qilish amaliy zaruriyat bo'lib, bu protseduralarni me'yoriy mustahkamlashni, laboratoriya salohiyatini kuchaytirishni va konfidensiallik tamoyillariga rioya qilishni talab qiladi.

Kalit so'zlar: OIV-infeksiyasi; molekulyar-epidemiologik nazorat; filogenetik tahlil; yuqish klasterlari; dori-darmonlarga chidamlilik; CRF02_AG; A6 sub-subtipi.

Abstract

Background. Classical HIV surveillance based on case registration and patient interview does not capture the internal dynamics of the epidemic or the structure of circulating viral variants. Molecular-epidemiological surveillance (MES), integrating HIV genome sequencing and phylogenetic analysis into routine surveillance, addresses this gap.

Aim. To summarise current understanding of the methodology and practical value of MES and to justify directions for its integration into the national HIV response in the Republic of Uzbekistan.

Materials and methods. An analytical literature review of HIV-1 molecular epidemiology in Central Asia was performed; as an illustration of MES capabilities, own sequencing data of 151 samples (2025) were included, with pol/INT subtyping and drug-resistance mutation analysis.

Results. The regional molecular landscape is dominated by the recombinant form CRF02_AG and sub-subtype A6, with a rising proportion of unique recombinants; in the own sample CRF02_AG accounted for 49.3%, A6 - 38.7%, URF - 12.0%. MES enables identification of transmission networks, investigation of nosocomial outbreaks, drug-resistance monitoring and programme evaluation.

Conclusion. For Uzbekistan, located within intensive migration corridors, institutionalisation of MES is a practical necessity requiring regulatory grounding, strengthened laboratory capacity and adherence to confidentiality principles.

Keywords: *HIV infection; molecular-epidemiological surveillance; phylogenetic analysis; transmission clusters; drug resistance; CRF02_AG; sub-subtype A6.*

Введение. Классический эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией опирается на регистрацию случаев, данные эпидемиологического расследования и опрос пациента о вероятных путях заражения. Этот подход имеет принципиальные ограничения: он зависит от полноты и достоверности сведений, сообщаемых самим пациентом, не позволяет объективно установить направление и время передачи возбудителя и практически не работает в ситуациях, когда предполагаемый источник инфицирования отрицает контакт или неизвестен.

Развитие технологий секвенирования сделало возможным принципиально иной подход. Геном ВИЧ-1 накапливает мутации с высокой и относительно предсказуемой скоростью, поэтому близкородственные вирусные последовательности указывают на эпидемиологическую связь между инфицированными лицами. Систематическое использование этой

закономерности в практике надзора получило название молекулярно-эпидемиологического надзора (МЭН). Несмотря на устойчивый рост заболеваемости в регионе Восточной Европы и Центральной Азии, исследования молекулярной эпидемиологии ВИЧ здесь остаются немногочисленными.

Цель обзора - обобщить современные представления о методологии и практическом значении МЭН и рассмотреть перспективы его внедрения в национальную систему противодействия ВИЧ-инфекции в Республике Узбекистан.

Задачи: охарактеризовать методологическую основу МЭН; описать молекулярный ландшафт эпидемии ВИЧ-1 в Узбекистане и Центральной Азии; систематизировать практические функции МЭН для системы здравоохранения; на примере собственных данных проиллюстрировать возможности метода; обосновать организационно-

правовые условия институционализации МЭН.

Материалы и методы

Методологическая основа молекулярно-эпидемиологического надзора

Основным объектом анализа служит фрагмент гена *pol*, кодирующий протеазу и обратную транскриптазу. Выбор этого региона не случаен: он одновременно содержит мутации лекарственной устойчивости и обладает достаточной вариабельностью для филогенетической реконструкции. Один и тот же образец, полученный при рутинном тестировании на резистентность, служит материалом сразу для двух задач - интерпретации устойчивости и филогенетического анализа.

Ключевые аналитические процедуры включают определение субтипа и рекомбинантной формы; филогенетическую реконструкцию с оценкой статистической поддержки ветвей; выявление кластеров передачи на основе генетических дистанций и построение сетей передачи; анализ молекулярных часов с расчётом времени существования общего предка (tMRCA); филогеографический анализ, реконструирующий направление распространения вируса между территориями; интерпретацию мутаций устойчивости по валидированным алгоритмам (Stanford HIVdb).

Важно подчеркнуть методологическое ограничение: генетическая близость

последовательностей свидетельствует об эпидемиологической связи, но не доказывает непосредственную передачу между двумя конкретными лицами - в цепи может присутствовать невыявленное промежуточное звено. Это определяет корректную интерпретацию результатов МЭН на популяционном, а не на индивидуальном уровне.

Для иллюстрации практических возможностей метода использованы собственные данные секвенирования образцов ВИЧ-1, поступивших в референс-лабораторию Республиканского центра по борьбе со СПИД в 2025 г. (n=151), с определением субтипа по регионам *pol* и *integrase* и анализом мутаций лекарственной устойчивости; статистическая обработка носила описательный характер (абсолютные и относительные частоты).

Результаты

Генетическое разнообразие ВИЧ-1 в Узбекистане и Центральной Азии

Молекулярный ландшафт эпидемии в регионе за два десятилетия существенно изменился. Первоначально эпидемия в странах бывшего СССР определялась вариантом субтипа А (в настоящее время классифицируемым как суб-субтип А6), распространившимся среди потребителей инъекционных наркотиков. В 2002 году в Ташкенте была описана вспышка, вызванная западноафриканской рекомбинантной формой CRF02_AG; выделенные штаммы оказались монофилетическими, что указывало на их происхождение от

единственного общего предшественника [1].

Национальное исследование дотерапевтической устойчивости

2015-2016 годов показало смену доминирующего варианта: CRF02_AG выявлен у 57% обследованных при 40,5% случаев субтипа A1, описаны также рекомбинанты между этими вариантами [2]. Последующий анализ 316 последовательностей гена *pol* продемонстрировал, что около трети инфицированных лиц входили в кластеры передачи, включая крупные кластеры численностью более 35 участников; их составляли преимущественно потребители инъекционных наркотиков и лица, инфицированные половым путём, причём женщины занимали в этих сетях центральное положение [3].

Сходные закономерности характерны для соседних государств. В Казахстане при анализе 968 последовательностей 2017–2020 годов преобладали суб-субтип A6 (57%) и CRF02_AG (41%), мутации высокого уровня устойчивости обнаружены у 32% обследованных, причём профили мутаций различались между субтипами [4]. В Кыргызстане основными вариантами являлись CRF02_AG, CRF63_02A и суб-субтип A6, значимые мутации устойчивости выявлены у 26,9% пациентов [5]. Филогеографические реконструкции указывают, что вероятным очагом происхождения эпидемии CRF63_02A1 является территория Узбекистана,

откуда вирус распространился в Казахстан и далее в Россию [6]. Эти данные демонстрируют трансграничный характер эпидемии, который не может быть адекватно описан в рамках отдельно взятой национальной статистики.

Практическое значение для системы здравоохранения

1. Расследование внутрибольничных вспышек.

При регистрации нескольких случаев ВИЧ-инфекции среди пациентов одного медицинского учреждения молекулярный анализ позволяет объективно установить, связаны ли случаи общим источником или речь идёт о совпадении независимых заражений. Классическое расследование опирается на косвенные признаки и анамнез, тогда как филогенетический анализ даёт независимое доказательство связи. Это повышает обоснованность выводов и одновременно защищает медицинских работников от необоснованных обвинений при отсутствии генетической связи между штаммами.

2. Раннее выявление активных сетей передачи.

Рост кластера во времени указывает на продолжающуюся передачу и служит основанием для приоритетного направления профилактических ресурсов. Такой подход позволяет перейти от реактивной к упреждающей модели профилактики.

3. Мониторинг лекарственной устойчивости.



Данные о частоте и спектре мутаций являются основанием для пересмотра национальных схем терапии. Различия профилей мутаций между субтипами требуют учёта молекулярной структуры эпидемии при формировании клинических рекомендаций, включая обоснование перехода на схемы на основе ингибиторов интегразы.

4. Оценка эффективности профилактических программ.

Сокращение числа новых кластеров и снижение темпов их роста - объективные индикаторы результативности вмешательств, дополняющие традиционные показатели заболеваемости.

Собственные данные: иллюстрация возможностей МЭН (2025 г.)

Для иллюстрации практических возможностей МЭН приведены

результаты секвенирования 151 образца ВИЧ-1, поступившего в референс-лабораторию в 2025 г. (определение субтипа по регионам pol и integrase, анализ мутаций лекарственной устойчивости). В структуре субтипов по региону pol преобладала рекомбинантная форма CRF02_AG (49,3%), далее суб-субтип A6 (38,7%); суммарная доля уникальных рекомбинантных форм (URF) составила 12,0%. Расхождение субтипových определений по pol и INT (10,6%) и высокая доля URF свидетельствуют об активных рекомбинационных процессах. Ведущим путём передачи являлся половой гетеросексуальный (72,7%). Клинически значимая лекарственная устойчивость выявлена у 35,1% образцов с доминированием мутаций к ННИОТ (наиболее часто - K103N) и ключевых НИОТ-мутаций (M184V, K65R) - табл. 1.

Таблица 1.

Структура генетических вариантов ВИЧ-1 в собственной выборке (n = 150 типированных по pol).

Генетический вариант	n	Доля, %	Эпидемиологическая характеристика
CRF02_AG	74	49,3	Доминирующая рекомбинантная форма; внутривостановая циркуляция
A6 (суб-субтип)	58	38,7	Связь с гетеросексуальным путём и миграционным анамнезом
URF (рекомбинанты)	18	12,0	Преим. URF_02AG/A6; признак активной рекомбинации
Всего определено (pol)	150	100	—

Примечание. Приведённая выборка носит референсный (направленный) характер и территориально концентрирована в столичном регионе, поэтому доля лекарственной устойчивости (35,1%) отражает частоту в референс-популяции, а не популяционную распространённость передающейся устойчивости. Данный раздел является иллюстративным и

может быть заменён/расширен окончательным набором данных с анализом кластеров передачи и молекулярных часов.

Организационные, правовые и этические аспекты

Внедрение МЭН требует нормативной базы, определяющей порядок сбора, хранения и использования вирусных последовательностей и круг лиц, имеющих доступ к результатам. Последовательность, сопоставленная с персональными данными, представляет собой чувствительную информацию, разглашение которой способно нанести человеку серьёзный ущерб.

Особую осторожность следует проявлять при использовании результатов за пределами системы здравоохранения. Международный опыт свидетельствует, что применение молекулярных данных в правовой сфере без надлежащих гарантий конфиденциальности подрывает доверие пациентов к службе и снижает охват тестированием - то есть в конечном счете ухудшает эпидемиологическую ситуацию. Оптимальна модель, при которой результаты МЭН используются обезличенно для целей общественного здравоохранения.

Обсуждение

Совокупность данных литературы и собственных наблюдений указывает на то, что молекулярный ландшафт эпидемии ВИЧ-1 в Узбекистане и Центральной Азии определяется устойчивым доминированием CRF02_AG и суб-субтипа A6 при нарастающей доле рекомбинантных

форм. Смещение структуры в сторону CRF02_AG и высокая доля уникальных рекомбинантов согласуются с общемировой тенденцией диверсификации ВИЧ-1 и отражают зрелый, «перемешивающийся» характер эпидемического процесса, в котором пересекаются ранее относительно обособленные парентеральные и половые цепочки передачи.

Трансграничный характер эпидемии, подтверждаемый филогеографическими реконструкциями и данными о взаимном смешении филогенетических кластеров стран региона, делает надзор в границах отдельного государства недостаточным. Именно поэтому МЭН приобретает значение не только национального, но и регионального инструмента: сопоставление последовательностей между странами позволяет отслеживать заносы вариантов и мутаций устойчивости и координировать профилактические меры. Особую значимость это имеет с учётом высокой распространённости устойчивости к ННИОТ, документированной в регионе, и обоснованности перехода на схемы на основе ингибиторов интегразы.

Практические функции МЭН - расследование внутрибольничных вспышек, раннее выявление активных сетей передачи, мониторинг устойчивости и оценка эффективности программ - переводят надзор из реактивного в упреждающий режим.

Вместе с тем реализация этих возможностей невозможна без решения организационно-правовых вопросов и строгого соблюдения конфиденциальности, поскольку именно доверие пациентов определяет полноту и репрезентативность собираемых данных.

Выводы

1. Молекулярно-эпидемиологический надзор является закономерным этапом развития системы надзора за ВИЧ-инфекцией: он не заменяет классические методы, но существенно расширяет их возможности, обеспечивая объективную оценку связей и направлений передачи.

2. Методологической основой МЭН служит анализ гена *pol*, одновременно пригодного для интерпретации лекарственной устойчивости и для филогенетической реконструкции; при этом результаты корректно интерпретируются как на популяционном, так и на индивидуальном уровне.

3. Молекулярный ландшафт эпидемии в Узбекистане и Центральной Азии определяется доминированием CRF02_AG и суб-субтипа A6 при нарастающей доле уникальных

рекомбинантов; в собственной выборке (2025 г.) доля CRF02_AG составила 49,3%, A6 - 38,7%, URF - 12,0%.

4. Практические функции МЭН - расследование внутрибольничных вспышек, раннее выявление активных сетей передачи, мониторинг лекарственной устойчивости и оценка эффективности профилактических программ - обеспечивают переход к упреждающей модели профилактики.

5. Трансграничный характер эпидемии обуславливает целесообразность регионального сотрудничества и обмена молекулярными данными между странами Центральной Азии.

6. Для Республики Узбекистан внедрение МЭН представляется практической необходимостью и требует нормативного закрепления процедур, укрепления лабораторного и кадрового потенциала, интеграции молекулярных данных в национальную информационную систему надзора при строгом соблюдении конфиденциальности..

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carr J.K., Nadai Y., Eyzaguirre L., et al. Outbreak of a West African recombinant of HIV-1 in Tashkent, Uzbekistan. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2005;39(5):570–575.
2. Mamatkulov A., Boldescu V., Ibadullaeva N., et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance mutations among pretreatment and ART-failure HIV patients in Uzbekistan. AIDS Res. Hum. Retroviruses. 2021. doi:10.1089/aid.2020.0096.

3. Identifying HIV-1 transmission clusters in Uzbekistan through analysis of molecular surveillance data. *Viruses*. 2022;14(8):1675. doi:10.3390/v14081675.
4. Sanaubarova A., Antonova A., Kuznetsova A., et al. High-level drug-resistant mutations among HIV-1 subtype A6 and CRF02_AG in Kazakhstan. *Viruses*. 2023;15(7):1407. doi:10.3390/v15071407.
5. Characterization of the HIV-1 epidemic and drug resistance in Kyrgyzstan. *Viruses*. 2021.
6. Kostaki E.G., Gova M., Adami A., et al. Spatiotemporal characteristics of the HIV-1 CRF02_AG/CRF63_02A1 epidemic in Russia and Central Asia. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2018;34(5):415–420. doi:10.1089/aid.2017.0233.
7. Kolomeets A.N., Varghese V., Lemey P., et al. Origin and evolution of HIV-1 subtype A6. *PLoS ONE*. 2021;16(12):e0260604. doi:10.1371/journal.pone.0260604.
8. Foley B.T., Leitner T., Paraskevis D., Peeters M. Molecular epidemiology of HIV-1 subtype A in former Soviet Union countries. *PLoS ONE*. 2018;13(2):e0191891. doi:10.1371/journal.pone.0191891.
9. Hemelaar J., Elangovan R., Yun J., et al. Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990–2015: a systematic review, global survey, and trend analysis. *Lancet Infect. Dis*. 2019;19(2):143–155. doi:10.1016/S1473-3099(18)30647-9.
10. Nair M., Gettins L., Fuller M., Kirtley S., Hemelaar J. Global and regional genetic diversity of HIV-1 in 2010–21: systematic review and analysis of prevalence. *Lancet Microbe*. 2024;100912. doi:10.1016/S2666-5247(24)00151-4.
11. Thorne C., Ferencic N., Malyuta R., et al. Central Asia: hotspot in the worldwide HIV epidemic. *Lancet Infect. Dis*. 2010;10(7):479–488. doi:10.1016/S1473-3099(10)70118-3.
12. Mackesy-Amiti M.E., Levy J.A., Bahromov M., et al. HIV and Hepatitis C risk among Tajik migrant workers who inject drugs in Moscow. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2023;20(11):5937. doi:10.3390/ijerph20115937.
13. World Health Organization. HIV Drug Resistance Report 2021. Geneva: WHO, 2021.
14. UNAIDS. Global AIDS Update 2024: Eastern Europe and Central Asia regional profile. Geneva: UNAIDS, 2024.