

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-223

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МУТАЦИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ ВИРУСА ГЕПАТИТА С, У СУБТИПОВ 1В И 3А^{*}

PREVALENCE OF MUTATIONS ASSOCIATED WITH DRUG RESISTANCE OF HEPATITIS C VIRUS IN SUBTYPES 1B AND 3A

К. А. Свирин¹, О. Г. Половкова², Е. С. Федорова², А. С. Железнова¹, М. Ю. Карташов¹

¹Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р. п. Кольцово

²Томский фтизиопульмонологический медицинский центр

K. A. Svirin¹, O. G. Polovkova², E. S. Fedorova², A. S. Zheleznova¹, M. Yu. Kartashov¹

¹State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Koltsovo

²Tomsk Phthisiopulmonological Medical Center

 svirin_ka@vector.nsc.ru

Аннотация

Высокая частота мутаций вируса гепатита С (ВГС) обуславливает возникновение резистентных вариантов, устойчивых к воздействию противовирусной терапии. Среди 57 изолятов ВГС субтипа За в гене NS3 были обнаружены мутации A166S/T и I170V, в гене NS5A — A30K/S, S62L, Y93H, в NS5B — A150V и K206E. У 17 изолятов субтипа 1б в гене NS3 обнаружены мутации Y56F, S122G, V170I, в гене NS5A — R30Q, L31M, P58S, Y93H, в гене NS5B — L150F, C316, M414L, S556G.

Abstract

The high frequency of hepatitis C virus (HCV) mutations causes the emergence of resistant variants resistant to the effects of antiviral therapy. Among 57 HCV subtype 3a isolates, mutations A166S/T and I170V were found in the NS3 gene, A30K/S, S62L, Y93H in the NS5A gene, and A150V and K206E in NS5B. Mutations Y56F, S122G, and V170I were found in 17 isolates of subtype 1b in the NS3 gene, R30Q, L31M, P58S, and Y93H in the NS5A gene, and L150F, C316, M414L, and S556G in the NS5B gene.

Гепатит С (ГС) — воспалительное инфекционное заболевание печени вирусной природы, являющееся важной медицинской и социальной проблемой здравоохранения во всем мире. Возбудителем ГС является вирус гепатита С (ВГС), который относится к роду *Hepacivirus* семейства *Flaviviridae*. Без надлежащего лечения ГС может приводить к серьезным поражениям печени, таким как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. В отличие от гепатитов А и В, для которых существуют эффективные вакцины, создание вакцины против ГС является сложной задачей из-за высокой генетической изменчивости вируса. Поэтому основная стратегия борьбы с ГС основана не на вакциновой профилактике, а на применении противовирусной терапии. Прогресс в изучении молекулярной структуры белков вируса и их функций позволил создать противовирусные препараты прямого действия (ППД). Эти препараты действуют непосредственно на неструктурные белки вируса, блокируя ключевые этапы его репликации. С появлением этих препаратов произошел прорыв в терапии ГС, так как они оказались высокоэффективными и имели малое количество побочных эффектов. Современные схемы терапии на основе комбинаций ППД позволяют достичь полной эрадикации вируса более чем у 95 % пациентов. Однако препятствием для полного искоренения ГС является его высокая мутационная изменчивость, которая приводит к формированию мутаций резистентности.

Цель работы заключалась в оценке распространенности аминокислотных замен, которые приводят к развитию резистентности к препаратам у различных генотипов ВГС.

Исследование проведено на 308 образцах плазмы крови, полученных от пациентов, инфицированных туберкулезом. Проведено генотипирование выделенных изолятов ВГС по гену *core*. Для части изучаемых изолятов субтипов 1б и За были определены нуклеотидные последовательности генов NS3, NS5A, NS5B с последующим анализом наличия в них мутаций резистентности к ППД. Обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ MEGA XII.

Распределение субтипов в группе составило: 1б — 43,5 % (134/308; 95 % ДИ: 37,9–49,2), За — 42,2 % (130/308; 95 % ДИ: 36,6–47,9), 1а — 12,3 % (38/308; 95 % ДИ: 8,9–16,5), рекомбинантная форма 2к/1б — 1,0 % (3/308; 95 % ДИ: 0,2–2,8), 2а — 1,0 % (3/308; 95 % ДИ: 0,2–2,8).

* Исследование выполнено в рамках государственного задания Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора № 2/22 (№ 1220406001563 в ЕГИСУ НИОКР).

Анализ 57 изолятов субтипа 3а на наличие мутаций резистентности показал, что в гене NS3 у 12 изолятов была обнаружена замена A166S/T (21,1 %) и у шести — I170V (10,5 %). В гене NS5A один изолят имел замену Y93H (4 %), семь изолятов содержали замены S62L (12,3 %), три изолята — A30K/S (5,3 %). В гене NS5B были обнаружены мутации A150V у 16 изолятов (28,1 %) и K206E у шести изолятов (10,5 %), комбинация мутаций A150V и K206E — у семи изолятов (12,3 %).

Среди 17 изолятов субтипа 1b в гене NS3 были обнаружены мутации S122G в единичном случае (5,9 %), V170I — у трех изолятов (17,7 %). Один из изолятов с мутацией V170I также содержал Y56F (5,9 %). В гене NS5A были обнаружены замены L31M, P58S, которые были найдены у двух разных изолятов (5,9 %), а также Y93H и R30Q, которые были найдены совместно у одного изолята (5,9 %). В NS5B были обнаружены мутации L159F у семи изолятов (41,2 %) и C316 у восьми (47,1 %). Все изоляты с L159F также содержали мутацию C316N. Также выявлены мутации M414L у одного изолята (5,9 %) и S556G у четырех (23,5 %). Один генетический вариант имел сочетание трех мутаций L150F, C316N, S556G (5,9 %).

Внедрение ПППД в клиническую практику стало прорывом в лечении ГС. Эти препараты превратили трудноизлечимую хроническую инфекцию в заболевание, которое можно полностью ликвидировать. Современные терапевтические схемы позволяют достигать УВО даже у пациентов с ЦП и ГЦК, инфицированных ВИЧ, ВГВ, туберкулезом. Важной задачей остается реализация программы ВОЗ, основная цель которой сократить к 2030 г. число новых случаев инфицирования вирусными гепатитами на 90 %, а смертность от них — на 65 %.