

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ 1В ПОДГЕНОТИПА ВИРУСА ГЕПАТИТА С К ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Гасич Е.Л., Кабанькова А.Н., Гудель А.С.

Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

Введение

Вирус гепатита С (ВГС) широко распространен во всем мире и является главной причиной формирования цирроза печени гепатоцеллюлярной карциномы. ВГС можно классифицировать в 7 основных субтипов, частота встречаемости которых значительно варьирует в разных регионах. В Республике Беларусь доминирующими субтипами являются 1b, 1a и 3a. Ниже на рисунке 1 предоставлена диаграмма, где показано субтипическое разнообразие ВГС, циркулирующего в РБ на протяжении 2019-2021 года.

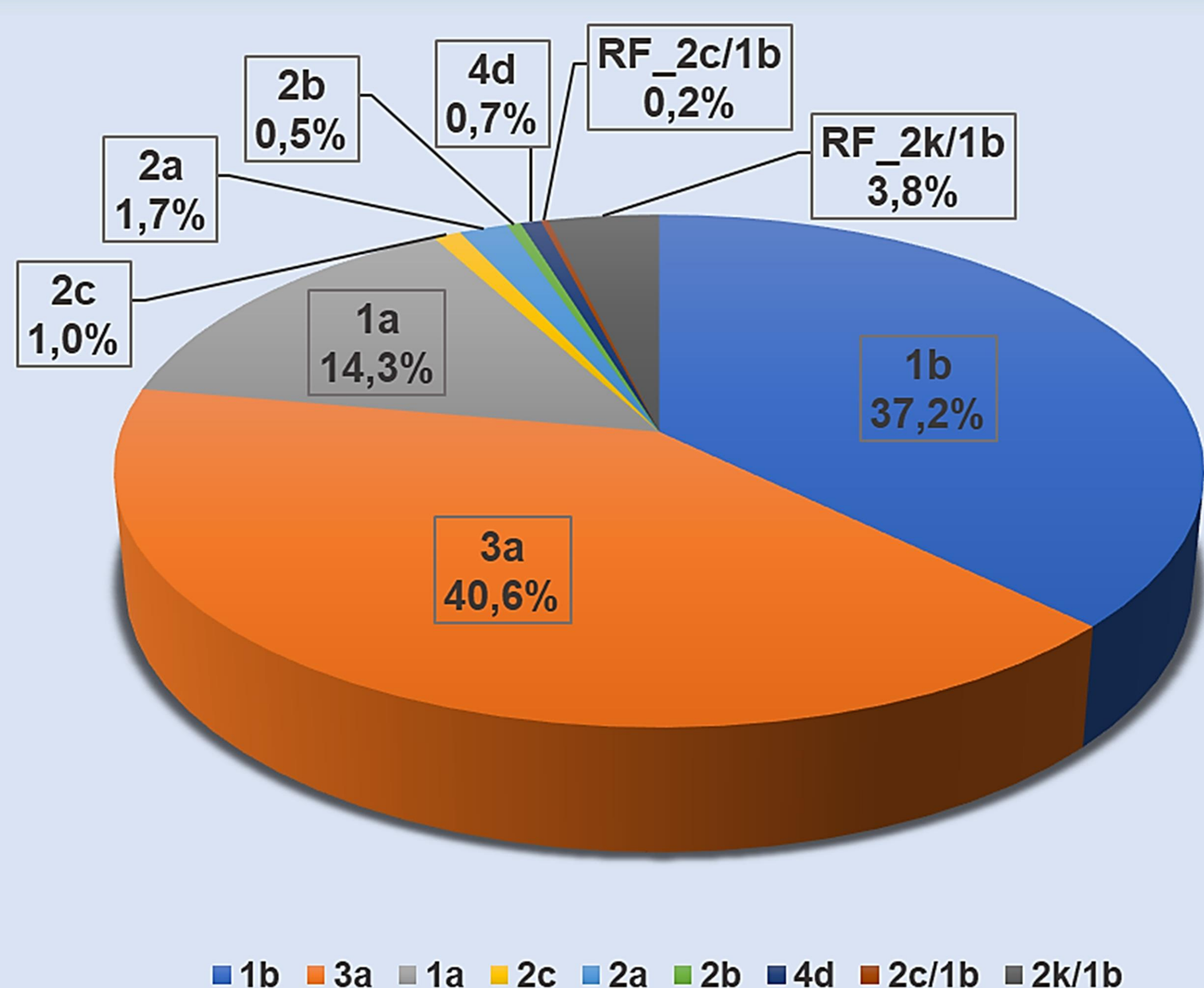


Рисунок 1. Субтипическое разнообразие ВГС на территории Республики Беларусь (2019-2021 г.)

Во всем мире для лечения ВГС используют лекарственные средства прямого противовирусного действия (ЛСППД) ввиду отсутствия побочных явлений и высоко процента выздоровевших пациентов. Несмотря на то, что почти в 95% случаев удается достичь устойчивого вирусологического ответа, использование этиотропных лекарственных средств может быть неэффективным ввиду определенных причин. На сегодняшний день одобрены к применению 3 класса противовирусных лекарственных средств прямого действия. К ним относятся ингибиторы вирусной протеазы NS3, разрезающей полипротеин ВГС на отдельные белки, ингибиторы белка NS5A, который важен для формирования репликативного комплекса и сборки вирионов ВГС, и нуклеозидные и нуклеозидные ингибиторы полимеразы NS5B ВГС. Отсутствие ответа может быть связано с несколькими факторами. Основной из них – это появление лекарственной устойчивости вируса. Устойчивость обусловлена мутациями, возникающими случайно в участках генома ВГС, кодирующих белки NS3, NS5A и NS5B. Замены препятствуют связыванию молекул лекарственного средства с их белковыми мишенями, что приводит к потере чувствительности ВГС. Для своевременного обнаружения мутаций лекарственной устойчивости на ранних этапах лечения, а также в случаях передающейся лекарственной устойчивости наивным пациентам, необходимо постоянно осуществлять мониторинг на разных этапах терапии.

Цель

Определить спектр и распространенность мутаций резистентности ВГС к ингибиторам белка NS5A у пациентов, инфицированных ВГС 1b субтипом ВГС, с опытом и без опыта лечения.

Материалы и методы

Для определения спектра мутаций в участке NS5A генома ВГС было исследовано 69 образцов плазмы крови ВГС-инфицированных пациентов, поступивших в период с 2019 по 2021 год. Среди них было 14 пациентов без опыта лечения (20,3±4,8%), 28 – с рецидивом (40,6±5,9%), и 27 – не достигших устойчивого вирусологического ответа на лечение ЛСППД (39,1±5,9%).

Аmplification NS5A участка генома проводили методом «гнездовой» in house ПЦР. Секвенирование амплифицированных фрагментов осуществляли на автоматическом генетическом анализаторе ABI PRISM 3100-AVANT (Applied Biosystems, США). Биоинформационный анализ последовательностей проводили с помощью программ «SeqScape®Software v.3.0», «BioEdit v.7.2.5», «SeqA6». Для выравнивания генетических последовательностей использовали программу Clustal W. Мутации устойчивости анализировали с помощью on line программы <https://hcv.gen02pheno.org/>.

Результаты

Среди 69 образцов плазмы крови 53 принадлежало пациентам мужского пола (76,8±5,1%), 16 – женского (23,2±5,1%). Средний возраст пациентов составил 49,3±11,1. Наибольшее количество образцов поступило от пациентов, проживающих на территории Минск и Минской области, что составило 71,0±5,5% (n=49). Из Могилевской, Гомельской, Витебской и Гродненской областей поступило 8, 5, 4 и 2 пациента соответственно (11,6±3,9%, 7,3±3,1%, 5,8±2,8%, 2,9±2,0%). Также был получен образец пациента, проживающего на территории Украины (1,4±1,4%).

Анализ группы пациентов, не имеющих опыта приема лекарственных средств для лечения ВГС-инфекции 1b подгенотипа (n=14, 20,3±4,8%), показал, что значимых мутаций по участку NS5A генома ВГС обнаружено не было. Среди пациентов с опытом лечения клинически значимые аминокислотные замены в участке NS5A генома ВГС были определены у 43 пациентов из 55 исследованных, что составило 78,2±5,6%. При этом встречались как одиночные замены, так и мультирезистентные варианты вируса. Можно сделать вывод, что наличие перекрестной резистентности также характерно и для данного субтипа ВГС. Перечень мутаций и количество выявленных случаев представлено рисунке 2.

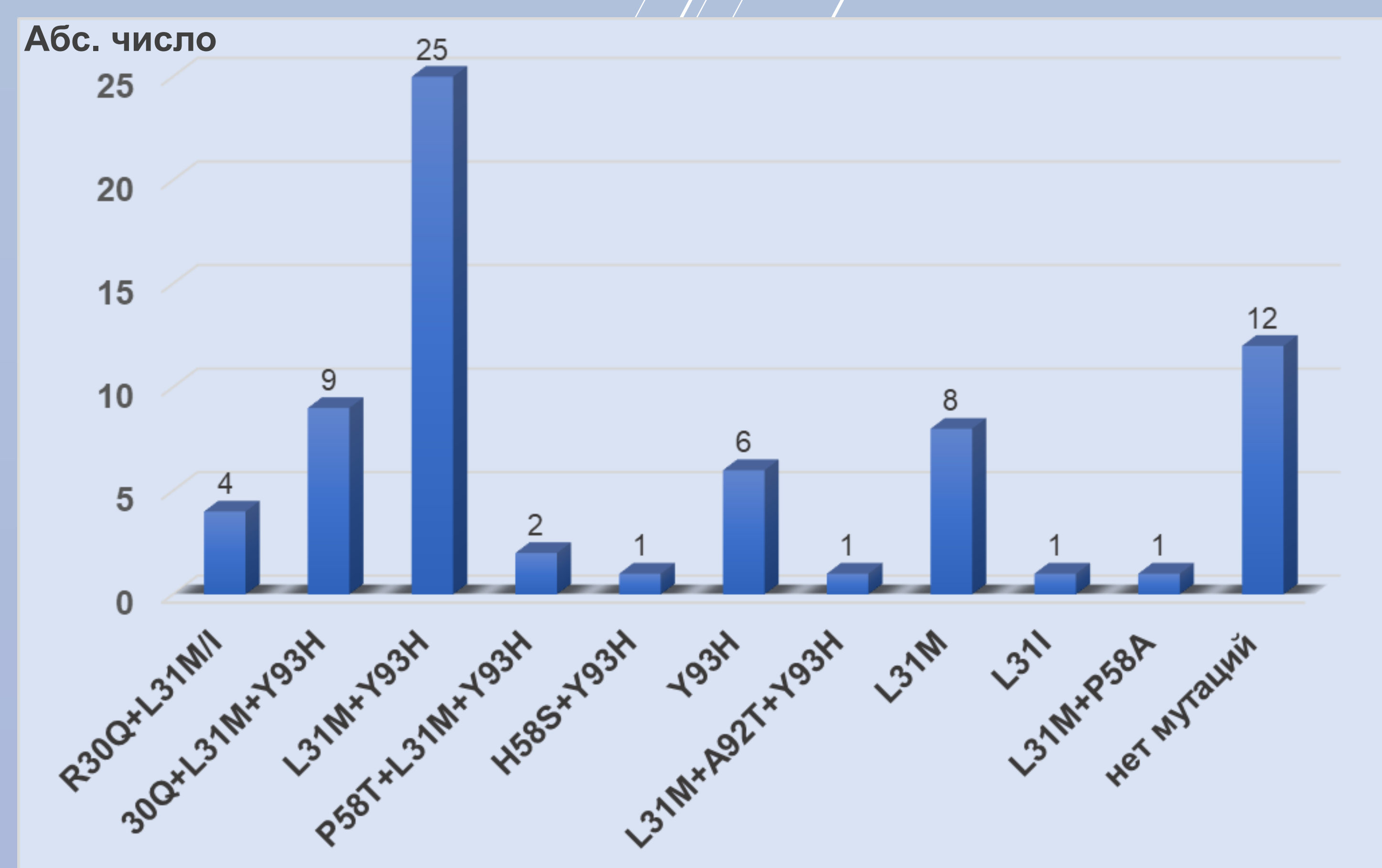


Рисунок 2. Перечень и частота встречаемости клинически значимых мутаций к ингибиторам NS5A белка ВГС 1b субтипа

Заключение

Результаты исследований свидетельствуют о высокой частоте мутаций резистентности среди пациентов с неуспешным лечением. Учитывая, что Республика Беларусь широко внедряет в практику безинтерфероновые схемы лечения ВГС-инфекции, необходим последующий мониторинг мутаций с новыми подходами к персонализированным схемам лечения.

Контакты

Гасич Е.Л., д-р. биол. наук, доц. РНПЦ Эпидемиологии и микробиологии
Республика Беларусь,
220114, Минск, Филимонова 23к1.
Тел.: +375 (17) 268 04 16, +375 29 653 73 57
email: elena.gasich@gmail.com