

Коско А. Д., Булда К. Ю., Бунас А.С.

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ АМИНОКИСЛОТНЫХ ЗАМЕН, АССОЦИИРОВАННЫХ С УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ИНГИБИТОРАМ NS5A БЕЛКА ВИРУСА ГЕПАТИТА С СУБТИПОВ 1b И 3a, ПОСЛЕ КУРСА ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

(Научный руководитель – д.б.н., доц. Гасич Е.Л.)

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

Введение. Белок NS5A – ключевой компонент репликативного комплекса ВГС. Ингибиторы NS5A блокируют его функции, нарушая репликацию РНК и сборку вирионов. Резистентность к этому классу препаратов клинически значима, так как они является частью каждой схемы терапии, а наличие мутаций устойчивости снижает эффективность повторной терапии. Генетический барьер ингибиторов NS5A варьирует для разных субтипов ВГС, определяя число мутаций, необходимых для развития резистентности. Генотипирование субтипов и анализ мутаций в NS5A позволяют оптимизировать терапию, минимизируя риски вирусологической неудачи и повышая шансы на эрадикацию вируса.

Цель исследования – определить спектр и частоту встречаемости аминокислотных замен, ассоциированных с резистентностью к ингибиторам NS5A, у пациентов с ВГС субтипов 1b и 3a после курса терапии препаратами прямого противовирусного действия (ППВД) в Республике Беларусь.

Материалы и методы. В исследование включены 154 пациента с ВГС-инфекцией субтипа 1b (средний возраст — 61,9 года; 39 женщин, 111 мужчин) и 329 пациентов – субтипа 3a (средний возраст — 45,4 года; 64 женщины, 250 мужчин), проживающих в Республике Беларусь. Критерием включения стали неудача лечения или рецидив после курса терапии с применением ингибиторов NS5A-белка (преимущественно даклатасвир). Образцы собраны в период с января 2018 по декабрь 2024 года.

Из образцов плазмы выделяли вирусную РНК. Участок гена NS5A, кодирующий аминокислотные позиции, ассоциированные с резистентностью (1b: 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92, 93; 3a: аналогичные ключевые позиции), амплифицировали методом «гнездовой» ПЦР. Ампликоны секвенировали на автоматическом генетическом анализаторе ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems, США) по методу Сэнгера. Первичную обработку хроматограмм проводили в программах Sequencing Analysis Software v.5.1.1 и SeqScape® Software v.3. Выравнивание и редактирование последовательностей выполняли в BioEdit v.7.2.5. Мутации устойчивости к ингибиторам NS5A идентифицировали с использованием онлайн-платформы <https://hcv.geno2pheno.org/>, учитывая подтверждённые ассоциации замен с резистентностью.

Результаты. Мутации резистентности к ингибиторам NS5A выявлены в 62,9% (97/154) образцов ВГС субтипа 1b. Наиболее часто встречались мутации 31F/I/M (n=22) и 93H (n=15), а также их комбинация 31I/M/V+93H (n=46), которые ассоциированы с неэффективностью применения даклатасвира, элбасвира, ледипасвира, омбитасвира и велпатасвира. Также обнаружены следующие варианты мутаций резистентности к ингибиторам NS5A: 30Q (n=1), 30Q+93H (n=2), 30Q+31M (n=3), 30Q+31M+93H (n=8).

Мутации резистентности к ингибиторам NS5A выявлены в 51,9% (171/329) образцов ВГС субтипа 3a. Для данного субтипа наиболее характерны были замены 30K/S/T (n=49), 93H (n=101) и их сочетание 30K/P/S/T+93H (n=13) как самостоятельно, так и в комбинации с заменами в позиции 62F/I/L/Q/R/S/T/V/WV. Также как для субтипа 1b наличие данных мутаций ассоциировано с неэффективностью применения даклатасвира, элбасвира, ледипасвира, омбитасвира и велпатасвира. Также выявлялись мутации 31I+93H (n=3), 30K/R/S+31I/F (n=3) и 31I (n=1).

Высокий уровень резистентность к ингибиторам NS5A у обоих субтипов ВГС в Беларуси чаще связаны с заменами 93H в комбинациях с позициями 30Q, 31M/V для 1b субтипа и 93H, 30K для 3a субтипа.

Выводы. Полученные результаты указывают на то, что лекарственно устойчивые варианты 1b и 3a субтипов ВГС составляют значительная часть в группе ВГС-инфицированных пациентов с неудачей терапии, которая составила 62,9% и 51,9% соответственно. Это подчеркивают необходимость назначения генотипирования в случае недостижения устойчивого вирусологического ответа или развития рецидива заболевания и дальнейшего мониторинга распространения лекарственной устойчивости к препаратам прямого противовирусного действия в стране.