

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-179

**ПОИСК МУТАЦИЙ ВГВ, ПОТЕНЦИАЛЬНО СВЯЗАННЫХ
С ВЫСОКИМ РИСКОМ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ И ГЦК ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В****THE SEARCH FOR HBV MUTATIONS POTENTIALLY ASSOCIATED
WITH A HIGH RISK OF LIVER CIRRHOSIS AND HCC IN VIRAL HEPATITIS B**

А. Г. Глущенко, М. Д. Чанышев, Н. В. Власенко, В. В. Макашова, К. Ф. Хафизов

Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

A. G. Glushchenko, M. D. Chanyshv, N. V. Vlasenko, V. V. Makashova, K. F. Khafizov

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

✉ albinagluschenko@gmail.com

Аннотация

В работе была получена и проанализирована коллекция полногеномных последовательностей вируса гепатита В. В результате был определен ряд однонуклеотидных мутаций, которые могут быть связаны с высоким риском возникновения цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Abstract

In this work, a collection of whole-genome sequences of Hepatitis B virus was obtained and analyzed. As a result, a number of mutations have been associated with a high risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Гепатит В, заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита В (ВГВ), остается глобальной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2022 г. насчитывалось около 254 млн человек с диагнозом «хронический гепатит В» (ХГВ), при этом в том же году количество смертельных исходов составило около 1,1 млн. Основными осложнениями ХГВ являются патологические изменения печеночной ткани с развитием фиброза, цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). В многочисленных исследованиях сообщается, что на течение заболевания и его исходы могут оказывать влияние мутации вируса гепатита В [1].

Цель настоящей работы — определение мутаций ВГВ, потенциально связанных с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

В клиническое исследование, осуществляемое на базе ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (ЛЭК № 133 от 02.03.2023), было включено 128 взрослых участников с лабораторно подтвержденным вирусным гепатитом. Пробоподготовка проводилась с помощью разработанной нами амплификационной панели HBV-seq для полногеномного секвенирования ВГВ [2]. Секвенирование выполнялось на платформе Illumina Miseq. Для поиска взаимосвязей между мутациями и наличием осложнений использовался точный тест Фишера. Также полученные мутации были проанализированы с помощью логистической регрессии и градиентного бустинга XGBoost.

В результате была получена коллекция ДНК ВГВ, средний процент покрытия генома ВГВ составил 93 %. При этом 60 образцов были прочитаны на 100 %. Наиболее распространенным подтипом в исследуемой выборке является D1 (n = 73). Подтипы D2, D3, A2, C1, B1 определены в 26, 17, 10, 1, 1 случаях соответственно.

Мутации, ассоциированные с ЦП и ГЦК, были отобраны по статистической значимости ($p < 0,01$). Положительную взаимосвязь с риском появления ЦП показали мутации 111C>A (S-protein P160H), 1023C>A, 2011C>G, 2119T>C, 2242G>A, 2594A>G, а для мутаций 1082A>G (P-protein K677R) и 1134C>T была обнаружена отрицательная корреляция. Среди пациентов с ГЦК чаще встречались мутации 150T>G (preS2 region L54R), 286A>G (P-protein rtN53D), 289T>G (P-protein rtY54D), 373C>T, 472T>A (P-protein rtL115M), 773A>C (P-protein rtQ215P, S-protein S392R), 918T>A (P-protein rtD263E), 1484C>A (P-protein S787Y), 2594A>G, 3060A>G (P-protein T239A, S-protein T81A). Стоит отметить, что некоторые мутации уже упоминались в литературных данных в связи с ГЦК. Например, замена rtQ215P в вирусной полимеразе была отмечена у двух пациентов с ГЦК в работе из Южной Кореи [3]. А мутация в нуклеотидной позиции 3060 была ассоциирована с риском ГЦК в работе из Китая [4]. При анализе методами машинного обучения наибольшую значимость показали мутации 111C>A при циррозе печени и 773A>C, 1484C>A при ГЦК.

Таким образом, в настоящей работе была получена и исследована коллекция образцов ДНК ВГВ. Были обнаружены мутации ВГВ, которые могут быть связаны с риском появления таких исходов вирусного гепатита, как ЦП и ГЦК.

Исследование генома ВГВ и определение мутаций, ассоциированных с высоким риском развития ЦП и ГЦК, может иметь как фундаментальное, так и прикладное значение. Полученные данные расширяют понимание патогенеза ВГВ и его влияния на организм человека. В то же время с практической точки зрения на основе обширной базы таких мутаций становится возможным определять группу риска среди инфицированных. Это способствует развитию персонализированной медицины в России, когда при диагностике и лечении заболевания в расчет в том числе принимается и геном вируса конкретного пациента.

Литература

1. Tong S., Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 64, No. 1 Suppl. P. S4–S16.
2. Чаньшев М. Д. и др. Амплификационная панель NGS для секвенирования ДНК вируса гепатита В (Hepadnaviridae: Orthohepadnavirus) // *Вопросы вирусологии.* 2024. Vol. 69, No. 1. P. 65–75.
3. Kim J.E. et al. Naturally occurring mutations in the reverse transcriptase region of hepatitis B virus polymerase from treatment-naïve Korean patients infected with genotype C2 // *World J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 23, No. 23. P. 4222–4232.
4. Xie J.X. et al. Association of novel mutations and haplotypes in the preS region of hepatitis B virus with hepatocellular carcinoma // *Front Med China.* 2010. Vol. 4, No. 4. P. 419–429.