

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-184

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МУТАНТНЫХ ФОРМ ВИРУСА ГЕПАТИТА В,
ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ СИБИРИ*****THE PREVALENCE OF MUTANT FORMS OF HEPATITIS B VIRUS CIRCULATING IN SIBERIA**

А. С. Железнова, М. Ю. Карташов, К. А. Свирин

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

A. S. Zheleznova, M. Yu. Kartashov, K. A. Svirin

State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo

✉ zheleznova_as@vector.nsc.ru

Аннотация

Было получено 55 полногеномных последовательностей вируса гепатита В, которые были генотипированы и проанализированы на предмет наличия мутаций лекарственной резистентности и вакцинного ускользания. Выявлено следующее распределение субгенотипов в изучаемой выборке: D2 — 33,0 %; D3 — 31,0; D1 — 29,0; A2 — 7,0 %. Мутации лекарственной устойчивости среди выявленных изолятов не обнаружены. У единичного изолята обнаружена вакцинн-ускользающая мутация Y134H.

Abstract

55 full-genome HBV sequences were obtained, which were genotyped and analyzed for the presence of drug resistance and vaccine escape mutations. The following distribution of subgenotypes was revealed in the studied sample: D2 — 33.0 %, D3 — 31.0 %, D1 — 29.0 %, A2 — 7.0 %. Mutations of drug resistance were not found among the identified isolates. A vaccine-elusive mutation Y134H was found in a single isolate.

Введение

Инфекция вирусом гепатита В (ВГВ-инфекция) остается одной из самых важных проблем здравоохранения. По оценкам ВОЗ, в 2022 г. в мире насчитывалось 254 млн лиц с хроническим гепатитом В; при этом ежегодно умирают более 1 млн человек, главным образом вследствие вызываемых ВГВ осложнений — цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Несмотря на достигнутые успехи превентивных мер (разработка рекомбинантной вакцины против ВГВ и ее применение в массовой вакцинации), ВГВ-инфекция не может быть побеждена. Геном ВГВ состоит из частично двуцепочечной кольцевой ДНК протяженностью приблизительно 3200 нуклеотидов и представлен генами S, P, C и X, кодирующими за счет перекрывающихся открытых рамок считывания 7 белков. Из-за биологических особенностей ВГВ и использования в своем жизненном цикле собственной полимеразы без последующей коррекции резко повышается частота мутаций при репликации данного вируса. Возникающие мутации в P-регионе могут приводить к развитию лекарственной резистентности к существующей терапии аналогами нуклеозидов (ингибиторы вирусной полимеразы). Мутации S-региона, затрагивающие α-детерминанту HBsAg ВГВ, могут привести к снижению связывания поствакцинных антител с ВГВ и, как следствие, к иммунному ускользанию. Высокая гетерогенность ВГВ, для которого в настоящее время описаны 10 генотипов и более 40 субгенотипов, определяет степень прогрессирования заболевания и чувствительность к терапии.

Цель работы — получение полноразмерных последовательностей генома и молекулярно-генетическая характеристика генетических вариантов вируса гепатита В, циркулирующих на территории Сибири (Новосибирская область, Республика Горный Алтай, Республика Саха (Якутия)).

Материалы и методы

В ходе исследования было получено и проанализировано 55 полногеномных последовательностей изолятов ВГВ. Высокопроизводительное секвенирование проводили на платформе Illumina MiSeq путем таргетного обогащения разработанными нами олигонуклеотидными праймерами на полный геном ВГВ. Полученные последовательности ВГВ были проанализированы для определения их генотипов, наличия возможной лекарственной

* Исследование выполнено в рамках государственного задания ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора ГЗ-2/22 (№ 122040600156-3 в ЕГИСУ НИОКТР).

устойчивости и мутаций ускользания от иммунитета с использованием следующих онлайн-инструментов: hiv-grade.de, hbv.geno2pheno.org, hbvdb.lyon.inserm.fr

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен решением этического комитета ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (протокол № 5 от 21.07.2022).

Результаты и обсуждение

Большинство выявленных изолятов ВГВ относятся к генотипу D, доминирующему в России. Также обнаружено 4 изолята, относящихся к генотипу A. (Все они обнаружены в Республике Саха, Якутия.) Распределение субгенотипов в изучаемой выборке имеет следующие особенности: D2 — 33,0 % (18/55; 95 % ДИ 21,8–45,9); D3 — 31,0 % (17/55; 95 % ДИ 20,3–44,1); D1 — 29,0 % (16/55, 95 % ДИ 18,7–42,1); A2 — 7,0 % (4/55; 95 % ДИ 2,8–17,2). Мутации лекарственной устойчивости и мутации среди выявленных изолятов не обнаружены. Выявлены следующие вакцинно-ускользающие мутации: Y134N у одного геноварианта ВГВ, а также мутации в позициях 128 и 129. Мутации A128V и Q129N не описаны в литературе, однако они находятся в пределах а-детерминанты HBsAg ВГВ, следовательно, могут приводить к развитию ускользания от иммунного ответа.

Заключение

Генетическое разнообразие вариантов ВГВ среди пациентов Сибирского региона аналогично разнообразию, наблюдаемому в общей популяции. Широкая распространенность мутаций иммунного ускользания и лекарственной устойчивости, способных приводить к ложноотрицательным результатам ИФА-скрининга на HBsAg, безуспешной профилактики и вирусологической неэффективности терапии ВГВ-инфекции, представляет собой серьезную проблему. Актуализация данных по генотипическому разнообразию ВГВ позволяет отслеживать пути передачи, появление и распространение новых вариантов вирусов, в том числе с мутациями лекарственной устойчивости или «иммунологического ускользания».