

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-200

**АНАЛИЗ МУТАЦИЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ИЗОЛЯТОВ ВИРУСА ГЕПАТИТА С СУБТИПА 1В И 3А У ИНФИЦИРОВАННЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛИЦ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ\*****ANALYSIS OF RESISTANCE MUTATIONS IN HEPATITIS C VIRUS ISOLATES SUBGENOTYPES 1B AND 3A IN TUBERCULOSIS-INFECTED INDIVIDUALS IN THE TOMSK REGION**К. А. Свири<sup>1</sup>, О. Г. Половкова<sup>2</sup>, Е. С. Федорова<sup>2</sup>, М. Н. Камалов<sup>2</sup>, А. С. Железнова<sup>1</sup>, М. Ю. Карташов<sup>1</sup><sup>1</sup>Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р. п. Кольцово<sup>2</sup>Томский фтизиопульмонологический медицинский центрK. A. Svirin<sup>1</sup>, O. G. Polovkova<sup>2</sup>, E. S. Fedorova<sup>2</sup>, M. N. Kamalov<sup>2</sup>, A. S. Zheleznova<sup>1</sup>, M. Yu. Kartashov<sup>1</sup><sup>1</sup>State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo<sup>2</sup>Tomsk Phthisiopulmonological Medical Center

✉svirin\_ka@vector.nsc.ru

**Аннотация**

Вирус гепатита С (ВГС) имеет высокую мутационную изменчивость, что приводит к появлению мутационных форм, имеющих резистентность к противовирусным препаратам прямого действия. Среди 25 изолятов ВГС субтипа 3а, обнаруженных у больных туберкулезом лиц в Томской области, в гене NS5A были обнаружены мутации Y93H и S/T62L, в гене NS3 выявили замены A166S/T. У девяти изолятов субтипа 1b в гене NS5A обнаружены мутации L31M и P58S, в гене NS5B выявлены замены L159F, C316, S556G.

**Abstract**

Hepatitis C virus (HCV) has high mutational variability, which leads to the emergence of mutational forms that are resistant to direct-acting antivirals. Among 25 isolates of HCV subtype 3a found in tuberculosis patients in the Tomsk region, mutations Y93H and S/T62L were found in the NS5A gene, and A166S/T substitutions were detected in the NS3 gene. In nine isolates of subtype 1b, mutations L31M and P58S were detected in the NS5A gene; substitutions L159F, C316, and S556G were detected in the NS5B gene.

Гепатит С (ГС) — инфекционное заболевание печени, вызываемое одноименным вирусом, относящийся к семейству *Flaviviridae*. Своевременное обнаружение заболевания затруднительно, так как ГС в большинстве случаев протекает в хронической форме, которая может вовсе не иметь симптоматики. Персистенция вируса гепатита С (ВГС) в конечном итоге приводит к повреждению печени (циррозу печени, гепатоцеллюлярной карциноме). В мире насчитывается около 50 млн человек, инфицированных ВГС, и каждый год регистрируется около 1 млн зараженных впервые. В 2022 г. от осложнений, вызванных ВГС, погибло около 242 тыс. человек [1]. В России число больных ГС составляет 3–5 млн, а количество новоинфицированных — 45 тыс. человек в год [2]. К концу 2022 г. курс противовирусного лечения прошли около 20 % людей, имеющих хронический ГС [1].

Долгое время стандартом лечения ГС являлся рибавирин в сочетании с ИФН- $\alpha$ . На данный момент старую схему заменили противовирусные препараты прямого действия (ПППД), которые имеют большую эффективность и меньшее количество побочных эффектов [3]. Противовирусные препараты нацелены на неструктурные белки вируса (NS3, NS5A, NS5B), которые отвечают за ключевые процессы репликации и сборки вирионов [4]. Большой проблемой для полного искоренения ВГС является его высокая мутационная изменчивость. РНК-полимераза ВГС допускает ошибки со скоростью  $1,5\text{--}2 \times 10^{-5}$  нуклеотидных замен на сайт в год [5]. Многие из них не влияют на вирус, часть приводит к критическим ошибкам, вызывающих гибель вирусного потомства, однако некоторые замены приводят к образованию генетических вариантов, имеющих устойчивость к лекарственным средствам. К настоящему времени для каждого из препаратов описано 6–10 клинически важных аминокислотных замен [6].

Цель нашей работы состояла в определении встречаемости замен аминокислотных остатков, приводящих к развитию лекарственной резистентности у различных субтипов ВГС.

Исследование проведено на 172 образцах сывороток/плазмы крови, полученных от пациентов, инфицированных туберкулезом. Проведено генотипирование выделенных изолятов ВГС по гену *core*. Для части изучае-

\* Исследование выполнено в рамках Г3-2/22 ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (№ 1220406001563 в ЕГИСУ НИОКТР).

мых изолятов субтипов 1b и 3a были определены полноразмерные нуклеотидные последовательности генов NS3, NS5A, NS5B с последующим анализом наличия в них мутаций резистентности к ПППД. Обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ MEGA XI.

Распределение субтипов в группе составило: 1b — 44,8 % (77/172; 95 % ДИ: 37,5–52,2), 3a — 36,6 % (63/172; 95 % ДИ: 29,8–44,0), 1a — 15,7 % (27/172; 95 % ДИ: 11,2–21,8), рекомбинантная форма 2k/1b — 1,7 % (3/172; 95 % ДИ: 0,7–4,8), 2a — 1,2 % (2/172; 95 % ДИ: 0,3–4,1).

Анализ 25 изолятов субтипа 3a на наличие мутаций резистентности показал, что ген NS5B не содержал мутаций, приводящих к развитию устойчивости к ПППД. Один изолят (4 %) имел в гене NS5A замену Y93H, которая снижает чувствительность к даклтасвиру, элбасвиру, пибрентасвиру, велпатасвиру, и 11 изолятов (44 %) содержали аминокислотные замены S62L/T/V, повышающие устойчивость к даклтасвиру. У шести изолятов (24 %) была обнаружена замена A166S/T в гене NS3, снижающая восприимчивость к глекапревиру.

Среди девяти изолятов субтипа 1b не было обнаружено мутаций резистентности в гене NS3. В гене NS5A были обнаружены замены L31M и P58S, которые были найдены у двух разных изолятов (11,1 %). Существует два препарата, нацеленных на NS5B, имеющих разный механизм действия: софосбувир и дасабувир. Было обнаружено две замены, приводящие к снижению чувствительности к софосбувиру: L159F и C316. Три изолята (33,3 %) содержали одновременно обе эти мутации. Также выявлено две замены, снижающие чувствительность к дасабувиру, — C316N и S556G. Замена S556G присутствовала у четырех изолятов (44,4 %). Обе замены C316N+S556G были найдены у одного изолята (11,1 %).

На данный момент ПППД создают все условия для полного искоренения ВГС, однако остаются некоторые проблемы, которые необходимо преодолеть в ближайшем будущем: недостаточный скрининг населения на наличие маркеров ВГС, недоступность терапии широким слоям населения по причине высокой стоимости препаратов, появление мутаций резистентности, доля которых будет расти при массовом использовании ПППД.

### Литература

1. World Health Organization. Hepatitis C. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. Чуланов В. П., Городин В. Н., Сагалова О. И. и др. Бремя вирусного гепатита С в Российской Федерации: от реальной ситуации к стратегии // *Инфекционные болезни*. 2021. Т. 19, № 4. С. 52–63.
3. Pecoraro V., Banzi R., Cariani E. et al. New Direct-Acting Antivirals for the Treatment of Patients With Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials // *J. Clinical Exp. Hepatology*. 2019. Vol. 9, No. 4. P. 522–538.
4. Dubuisson J. Hepatitis C virus proteins // *World J. Gastroenterology*. 2007. Vol. 13, No. 17. P. 2406–2415.
5. Smith D. B., Pathirana S., Davidson F. et al. The origin of hepatitis C virus genotypes // *J. Gen. Virology*. 1997. Vol. 78, Pt 2. P. 321–328.
6. Pawlotsky J.-M. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens // *Gastroenterology*. 2016. Vol. 151, No. 1. P. 70–86.