

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВИРУСА ГЕПАТИТА С К ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ

Черняк С. А.¹, Гончаров В. В.²

¹Гродненский государственный медицинский университет,
²Гродненская областная инфекционная клиническая больница

Актуальность. Эра безинтерфероновой терапии лекарственными средствами прямого противовирусного действия (ЛСППД) кардинально улучшила прогноз пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) значительно увеличив частоту достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) [1]. С другой стороны, формирование устойчивых штаммов вируса гепатита С (HCV) представляет угрозу для успешной реализации национальных программ элиминации HCV [2]. В связи с этим, изучение профиля резистентности у пациентов, не ответивших на терапию, важно для оптимизации подходов к противовирусной терапии.

Цель – представить профиль резистентности генотипов HCV к ЛСППД при ХГС у пациентов Гродненского региона, не достигших УВО.

Методы исследования. Объектом исследования были 79 пациентов с ХГС, у которых после завершения курса лечения ЛСППД не был достигнут УВО. Для определения мутаций лекарственной устойчивости HCV к ЛСППД осуществлялось развернутое генотипирование с секвенированием и последующей интерпретацией результатов с помощью онлайн-инструмента Geno2pheno HCV. Исследования проводились на базе Республиканской референс-лаборатории генодиагностики ВИЧ-инфекции, парентеральных гепатитов В и С. Резистентность/чувствительность HCV определяли к следующим ЛСППД: велпатасвир, пибрентасвир, омбитасвир, ледипасвир, элбасвир, даклатасвир. Результаты оценивали по категориям: «чувствительный», «сниженная чувствительность» и «резистентный». Частоту формирования резистентности (%) определяли по формуле: (резистентность+снижение чувствительности)/общее число противовирусных лекарственных средств, к которым определялась чувствительность×100.

Результаты и их обсуждение. У 79 пациентов, не достигших УВО преобладал генотип 3a (45 пациентов, 57% от общего числа пациентов, не достигших УВО), реже выявлялись генотипы 1b (27/34,2%) и 1a (7/8,8%). Анализ показал, что наименьшую чувствительность продемонстрировал даклатасвир, к которому у 25 пациентов (31,6%) была определена резистентность и у 7 (8,9%) – сниженная чувствительность. Наиболее высокую чувствительность сохранил пибрентасвир (74/93,7%). К элбасвиру и ледипасвиру резистентность зафиксирована у 27 пациентов (34,2%), к омбитасвиру – у 7 пациентов (8,9%).

При анализе генотипов HCV установлено, что у пациентов с генотипом 1a к определяемым ЛСПД из вышеупомянутого списка лекарственная резистентность выявлена не была. Частота формирования резистентности/сниженной чувствительности у пациентов с 1b генотипом колебалась от 0 до 83%. Наличие резистентных штаммов HCV наиболее часто наблюдалось среди пациентов с 3a генотипом. Так, у 24 (53,3%) из 45 пациентов в этой группе определялась резистентность/сниженная чувствительность к ЛСПД, из них у 5 (11,1%) пациентов – ко всем ЛСПД. Эти результаты согласуются с литературными данными о потенциальных сложностях при терапии генотипа 3a [3].

Выводы. Среди пациентов Гродненского региона, не ответивших на терапию ЛСПД доминирует 3a генотип HCV. Пибрентасвир демонстрировал наиболее высокую чувствительность *in vitro*, резистентность чаще всего формировалась к даклтасвиру. Наибольшая частота формирования резистентности ассоциирована с генотипом 3a ВГС, что необходимо учитывать в процессе контроля терапии. Полученные предварительные данные подчеркивают необходимость проведения анализа резистентности после неудачи терапии для обоснованного выбора режима повторного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ отдаленных результатов эффективной этиотропной терапии хронического гепатита С / Е. В. Эсауленко, А. А. Дзимова, К. Е. Новак [и др.] // Терапия. – 2022. – № 3. – С. 50-58.
2. Булатова, К. В. Распространенность мутаций устойчивости вируса гепатита с к ингибиторам белка NS5A среди пациентов, не получавших лечение препаратами прямогопротивовирусного действия / К. В. Булатова, И. В. Карандашова, В. П. Чуланов // Молекулярная диагностика 2017 : сб. тр. IX Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Москва, 18-20 апр. 2017 г. / под ред. В. И. Покровского, Г. А. Шипулина. – Москва, 2017. – Т. 1. – С. 70-71.
3. Pooled Prevalence of NS5A Resistance-Associated Substitutions in Chronic HCV Genotype 3 Infection: A Study Based on Deposited Sequences in GenBank / H. Sharafi, S. Ghalamkari, A. Hassanshahi, S. M. Alavian // Microb Drug Resist. – 2019. – Vol. 25, iss. 7. – P. 1072-1079. – doi: 10.1089/mdr.2018.0358.