**Распространенность генотипической структуры вируса гепатита В и устойчивости к противовирусным препаратам**

Г. Нусупбаева¹¸²,Усатаева Г.М¹.

*1-Казахский Национальный университет им.Аль-Фараби, медицинский факультете, школа общественного здравоохранения*

*2- Филиал Национального центра общественного здравоохранения МЗ РК «Научно-практический центр санитарно-ээпидемиологической экспертизы и мониторинга», г. Алматы, Казахстан.*

Ключевые слова: вирусные гепатиты В, генотип, мутации и лекарственная устойчивость

Парентеральные вирусные гепатиты являются одним из актуальных и глобальных проблем инфекционной патологии в связи с высоким уровнем заболеваемости, склонностью к хронизации гепатитов, тяжестью осложнений, таких как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, приводящих к значительной инвалидизации и летальности. Лидирующие положение среди парентеральных гепатитов в Центрально-азиатском регионе занимает вирусный гепатит В (далее- ВГВ) инфекция.

Было подсчитано, что ~ 350 миллионов человек во всем мире хронически инфицированы ВГВ. Приблизительно 780 000 человек умирают ежегодно от инфекции ВГВ, в том числе 650 000 от цирроза и рака печени в результате хронической инфекции ВГВ и еще 130 000 от острого ВГВ.

Основываясь на межгрупповом расходимости 8% или более в полной нуклеотидной последовательности, последовательности HBV были классифицированы в генотипы A-Н.  Как правило, разные генотипы HBV имеют разные географические распределения [1,2].

На течение заболевание влияет не только генотип ВГВ, но и мутации, при которых происходят изменения на уровне одного или двух азотистых оснований. Указанное явление типично для ВГВ, поскольку репликация этого вируса осуществляется с высокой скоростью при участии фермента обратной транскриптазы, которая склонна делать ошибки в ходе построения ДНК.

Информация о наличии мутаций лекарственной устойчивости в геноме ВГВ необходима при выборе препаратов противовирусной терапии у пациентов, ранее получавших аналоги нуклезидов/нуклеотидов. Исследования молекулярно-генетического разнообразия ВГВ, циркулирующего позволяют выявить эволюционные различия в популяциях [3].

Цель нашей исследовательской работы являлось изучение распространенности генотипической структуры генотипов вируса гепатита В и определение резистентности к противовирусным препаратам.

Нами исследованы 115 образцов сывороток крови от пациентов в возрасте от 25 до 50 лет с положительными результатами в иммуноферментном анализе на HBsAg и HBeAg. Согласно проведённому анализу информации о пациентах, больные не получали противовирусной терапии до обследования.

Данные, полученные при исследовании всех собранных образцов, показали, что частота встречаемости HBsAg и HBeAg среди всех была близка к доле хронических носителей ВГВ. Филогенетические исследования показали, что среди вирус положительных образцов превалировал генотип D и составило 80% (n=92), генотип С выявлялся в 20% (n=23).

Определение мутационной устойчивости вируса гепатита В к противовирусным препаратам включала ПЦР-амплификацию ревертазного домена Р-гена ВГВ и последующий анализ специфичных нуклеотидных последовательностей методами прямого секвенирования амплифицированного фрагмента. Метод позволяет идентифицировать все мутации, включая дополнительные потенциальные компенсаторные и новые неизвестные [4,5].

В результате проведенного исследования была получена информация по каждой аминокислотной позиции, ассоциированной с мутацией лекарственной устойчивости. Интерпретация результатов исследования выявила, что в 10% (n=15) образцах сывороток крови пациентов были выявлены мутации, в частности к ламивудину (L180M + M204V)-10, к адефовиру (N236T)-5, при этом 7 из 10 резистентных к ламивудину сохранили активность к аденофовирус и тенофовиру и 5 резистентных к аденофовиру были активны к энтекавиру, ламивудину и телбивудину.

Таким образом, нами получена информация о циркулирующих генотипах вируса гепатита В на территории республики и присутствие мутантных штаммов еще до начала лечения. Тем самым важным условием предотвращения клинического обострения заболевания при развитии резистентности к лечению является раннее обнаружение мутантных штаммов вируса.

**Список литературы**

1.Идентификация вирусов гепатита В, предположительных межгенотипических рекомбинантов, с использованием набора фрагментов. [Jie Yang](http://jgv.microbiologyresearch.org/search?value1=Jie+Yang&option1=author&noRedirect=true)1,2 ,  [Ke Xing](http://jgv.microbiologyresearch.org/search?value1=Ke+Xing&option1=author&noRedirect=true)1 ,  [Riqiang Deng](http://jgv.microbiologyresearch.org/search?value1=Riqiang+Deng&option1=author&noRedirect=true)1 ,  [Jinwen Wang](http://jgv.microbiologyresearch.org/search?value1=Jinwen+Wang&option1=author&noRedirect=true)1 , [Xunzhang Wang](http://jgv.microbiologyresearch.org/search?value1=Xunzhang+Wang&option1=author&noRedirect=true)1.

2. Мануйлов В.А.1, 4, Осипова Л.П.2 , Нетесова И.Г.3 , Чуб Е.В.4, 6, Безуглова Л.В.3 , Norder H.5 , Magnius L.O.5 , Нетесов С.В.4, 6 Распространенность различных генотипов и субтипов HBs-антигена вируса гепатита В в группах коренного населения Сибири.

3. Характеристики взрослых в исследовательской сети гепатита В в Северной Америке отражают свою страну происхождения и генотип HBV.[Марк Гарни](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ghany%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25010003) , 1[Роберт Перрильо](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perrillo%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25010003) , 2[Руоша Ли](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25010003) , 3[Стивен Х. Белль](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Belle%20SH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25010003) , 3[Гарри Л.А. Янссен](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Janssen%20HL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25010003) , 4[Нора А. Терро](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Terrault%20NA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25010003) , 5[Маргарет К. Шухарт](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shuhart%20MC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25010003) , 6[Дэрил Т.Ю. Лау](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lau%20DT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25010003) , 7[У. Рэй Ким](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20WR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25010003) , 8[Майкл У. Фрид](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fried%20MW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25010003) , 9[Ричард К. Стерлинг](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sterling%20RK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25010003) , 10[Адриан М. Ди Бишелье](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Di%20Bisceglie%20AM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25010003) , 11[Стивен-Хей Б. Хань](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Han%20SH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25010003) , 12[Лилия Милькова Ганова-Раева](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ganova-Raeva%20LM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25010003) , 13[Кён-Ми Чанг](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chang%20KM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25010003) , 14 [Анна Сук-Фонг Лок](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Suk-Fong%20Lok%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25010003)

4. Антивирусная терапия: сосредоточиться на обратной транскриптазе гепатита В. [Элефтериоса Michailidis](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Michailidis%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22531713) , [Карен А. Кирби](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kirby%20KA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22531713) , [Atsuko Hachiya](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hachiya%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22531713) , [Wangdon Yoo](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yoo%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22531713) , б[Sun гнойно Хонг](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hong%20SP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22531713) , б[Су-Ок Ким](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20SO%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22531713) , б[Уильям Р. Народа](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Folk%20WR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22531713) , с и [Стефана Г. Sarafianos](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sarafianos%20SG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22531713)а, с [Int J Biochem Cell Biol. 2012 июль; 44 (7): 1060-1071.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=22531713): [10.1016 / j.biocel.2012.04.006](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.biocel.2012.04.006)[[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21546353" \t "pmc_ext)]

5. Locarnini S., Hatzakis A., Heathcote J. et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. Antivir Ther., 2004, 9, 679-693.

**Контактные данные автора:**

Нусупбаева Г.Е.– Заведующая референс лаборатории Научно – практического центра санитарно – эпидемиологической экспертизы и мониторинга КООЗ МЗ РК.

Тел.: сот. – +7 701 494 56 64

Раб. – +7 (727)375 75 33

Электронная почта: gnusupbaeva@mail.ru