Гепатитын С вирусийн дахилт илэрсэн хүмүүст эмийн тэсвэржилтийг нөхцөлдүүлэгч мутацийг илрүүлэх нь

Б.Солонго[1,2], О.Одгэрэл[2,3], Б.Заяа[3], Д.Наранжаргал[2], М.Алтанхүү[2], А.Долгорсүрэн[1], Ж.Сарантуяа[1], О.Бямбасүрэн[2], Д.Бэхболд[2]

[1]АШУҮИС
[2]Элэгний төв
[3]МУИС-Генийн инженерчлэлийн лаборатори
Цахим хаяг: batsolongo422@yahoo.com, Утас: 99023743

Түлхүүр үг:
С вирусийн эмчилгээ
Дахилт
Мутаци

Товч утга:
Үндэслэл: Гепатитын С вирусийн эсрэг эмүүдийг эмчилгээнд хэрэглэхэд вирусийн эмчилгээний тогтвортой урвал буюу эдгэрэлт 95%-с дээш байдаг.[1] 5-10%-д эмчилгээ үр дүнгүй болсон тохиолдолд эмийн тэсвэржилттэй холбоотой мутацийн шинжилгээг хийх нь чухал.[2] Манай оронд энэ төрлийн судалгааны ажил одоогоор хийгдээгүй байна. **Арга аргачлал:** 2016-2018 оны хооронд Элэгний төв эмнэлэгт гепатитын С вирусийн эмчилгээ, оношлогоо хийлгэсэн хүмүүсээс гепатитын С вирусийн дахилт илэрсэн үйлчлүүлэгчийг сонгон гепатитын С вирусийн NS3, NS5A, NS5B бүтцийн бус уураг дээр эмийн тэсвэржилтийг нөхцөлдүүлэгч мутацийг илрүүлэн 2020 онд гаргасан Европын Элэг Судлалын Холбоо (ЕЭСХ)-ны удирдамжийн дагуу үнэлсэн. **Үр дүн:** Гепатитын С вирусийн дахилт илэрсэн 14 үйлчлүүлэгчдээс 92.85% нь 1b генотиптой байсан. Y93H мутаци 1b генотиптой үйлчлүүлэгчдийн 84.6%-д илэрсэн бөгөөд 61.5%-д NS5A уураг дээр L31M/V/I+Y93H хавсарсан мутаци илэрсэн. Энэ нь дан мутаци илрэхээс илүүтэй эмийн тэсвэржилт үүсгэдэг.

Үндэслэл: Дэлхий нийтээр 130-170 сая хүн гепатитын С вирусийн халдвараар өвчилсөн байдаг.[3] Монгол улсад гепатитын С вирусийн тархалт 11.1% буюу тархалт өндөртэй орнуудын нэгд тооцогддог.[4] Манай улсад NS5A ингибитор Даклатасвир/Ледипасвирыг NS5B ингибитор болох Софосбувиртай хослуулан эмчилгээнд өргөн хэрэглэдэг. Гепатитын С вирусийн эмчилгээг хийхдээ генотипт тохируулан сонголтыг хийдэг. Монгол хүмүүсийн 98.8% нь 1 генотиптэй.[5] С вирусийн эсрэг шууд үйлчилгээт эмийн эмчилгээний үр дүн өндөр буюу 95%-с дээш хэдий ч 5-10%-д эмчилгээ үр дүнгүй болдог.[1,2] Дахилт илэрсэн хүмүүст эмийн тэсвэржилтийг нөхцөлдүүлэгч мутацийг тодорхойлсноор дараагийн эмчилгээний сонголтод чухал ач холбогдолтой.

Зорилго: Гепатитын С вирусийн эсрэг шууд үйлчилгээт эмийн тэсвэржилтийг нөхцөлдүүлэгч мутацийг илрүүлэх

Зорилт:
1. Гепатитын С вирусийн эсрэг шууд үйлчилгээт эмийн эмчилгээнд эдгэрсний дараа эмчилгээ үр дүнгүй болж халдвар дахисан үйлчлүүлэгчдийг илрүүлэх
2. Гепатитын С вирусийн халдвар дахисан хүмүүст эмийн тэсвэржилтийг нөхцөлдүүлэгч мутацийг тодорхойлох

Арга аргачлал: Судалгааг эмнэлэгт суурилсан тохиолдлын судалгааны загвараар хийсэн. 2016-

2020 оны хооронд Элэгний төв эмнэлэгт гепатитын С вирусийн эмчилгээ хийлгэсэн 3754 хүмүүсээс дахилт илэрсэн үйлчлүүлэгчдийг илрүүлэн судалгаанд хамруулан С вирусийн ачаалал тодорхойлох шинжилгээ хийлгэсэн ийлдсийг ийлдсийн сангаас авч BioActGene® Вирус Илгах Цомог ашиглан С вирусийн РНХ-г протоколын дагуу ялган геномын тодорхой хэсгүүдийг Takara “PrimeScript 1st strand cDNA synthesis” цомгийг ашиглан урвуу транскриптазын полимеразын гинжин урвал (ПГУ), Bioneer “HotStart Taq DNA polymerase” цомгийн праймерууд ашиглан ПГУ явуулсан. Агарозын гел электрофорезоор нуклейн хүчлийн молекулыг нуклеотидын уртаар нь ялгасны дараагаар агарозын гелнээс Bioneer-н “AccuPrep PCR/Gel purification kit” цомгийг хэрэглэн ДНХ-г ялгасан. ДНХ-ийн нуклеотидын дараалал тогтоох шинжилгээг Хятад улсын Zanaspex Co.,Ltd-р тодорхойлуулан Mega X программ ашиглан дараалалд дүн шинжилгээ хийсэн. GenBank-с гепатитын С вирусийн лавлагаа дарааллыг татан авч нуклеотидын дараалалтай харьцуулж мутацийг илрүүлсэн. ЕЭСХ-ноос 2018 онд гаргасан удирдамжийн дагуу эмийн тэсвэржилтийг нөхцөлдүүлэгч мутацийг үнэлсэн.

Үр дүн: Гепатитын С вирусийн халдварын дахиил илэрсэн үйлчлүүлэгчдийн 92.85% 1b, 7.15% 1a генотиптой байсан. Нийт оролцогчдод илэрсэн мутацийг ЕЭСХ-ны удирдамжийн дагуу вирусийн эсрэг шууд үйлчилгээт (ВЭШҮ) эмийн тэсвэржилтийг нөхцөлдүүлэгч мутацийг үнэлэхэд: NS3 уураг дээр 3 төрлийн S122T, D168E, I170V, NS5A уураг дээр 7 төрлийн L28M, R30H, L31M/V/I, P58S, Q62L, A92E, Y93H, NS5B уураг дээр 2 төрлийн L159F, S556 нийт 12 төрлийн мутаци илэрсэн. NS5A уураг дээр С вирусийн эсрэг эмийн тэсвэржилтийг нөхцөлдүүлэгч олон төрлийн NS3, NS5B цөөн тооны мутаци илэрсэн. Нийт судалгаанд оролцогчдын 13 (92.8%)-д NS5A уураг дээр, 14 (100%)-д NS3 уураг дээр, 5 (35.7%)-д NS5B уураг дээр эмийн тэсвэржилтийг нөхцөлдүүлэгч мутаци илэрсэн. Гепатитын дахилт илэрсэн үйлчлүүлэгчдэд генотипоос үл хамааран эмийн тэсвэржилтийг нөхцөлдүүлэгч мутаци дангаар болон хавсарч илэрсэн. 1a генотиптой 1 үйлчлүүлэгч байсан бөгөөд S122T, A92E мутациуд илэрсэн. 1b генотиптой үйлчлүүлэгчдэд эмийн тэсвэржилтийг нөхцөлдүүлэгч мутациудаас NS3 уураг дээр S112T 57.1% (8), I170V 57.1% (8), NS5A уураг дээр Y93H 78.57% (11), L31M/V/I 57.1% (8) мутациуд илэрсэн бөгөөд NS5A уураг дээр L31M/V/I, Y93H мутациуд илүү түгээмэл илэрсэн.

Хэлцэмж: Нэг болон түүнээс дээш удаа ВЭШҮ эмээр эмчлэгдээд үр дүнгүй байсан хүмүүст эмийн тэсвэржилтийг нөхцөлдүүлэгч мутацийг илрүүлсний дараа эмчилгээний сонголтыг хийх нь чухал ач холбогдолтой гэдэг нь харагдаж байна. Вермерен, Парк нарын 2018 онд хийсэн судалгаагаар NS5A уураг дээр эмийн тэсвэржилтийг нөхцөлдүүлэгч олон төрлийн, NS5B уураг дээр харьцангуй бага төрлийн мутаци илэрдэг гэсэн бол манай судалгаанд оролцогчдын 92.8%-д NS5A уураг дээр (L28M, R30H, L31M/V/I, P58S, Q62L, A92E, Y93H), 35.7%-д NS5B уураг дээр (L159F, S556G) мутаци илэрсэн.[1] Гепатит С эсрэг шууд үйлчилгээт эмийн эмчилгээний үр дүн өндөр байгаа ч эмчилгээ үр дүнгүй болсонтой холбоотой хийгдсэн судалгааны ажлууд одоогоор ховор хийгдэж байгаа учраас энэхүү судалгааны ажлыг цаашид үргэлжлүүлэн хийх зайлшгүй шаардлагатай юм.

Дүгнэлт:

1. Гепатитын С вирусийн халдвар дахисан 14 (0.37%) үйлчлүүлэгчийг илрүүлсэн.
2. Гепатитын С вирусийн халдвар дахисан үйлчлүүлэгчдэд NS3 уураг дээр 22 төрлийн, NS5A уураг дээр 23, NS5B 65 төрлийн мутаци илэрснээс эмийн тэсвэржилт үүсгэх боломжтой 12 төрлийн мутаци тодорхойлогдлоо.

Ном зүй:

1. *Vermehren J, Park JS, Jacobson IM, Zeuzem S. Challenges and perspectives of direct antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology. 2018;69(5):1178-1187.*
2. *Wyles DL, Luetkemeyer AF. Understanding hepatitis C virus drug resistance: clinical implications for current and future regimens. Topics in antiviral medicine. 2017;25(3):103.*
3. *Mohamed AA, Elbedewy TA, El-Serafy M, El-Toukhy N, Ahmed W, El Din ZA. Hepatitis C virus: A global view. World journal of hepatology. 2015;7(26):2676.*
4. *Dashtseren B, Bungert A, Bat-Ulzii P, et al. Endemic prevalence of hepatitis B and C in Mongolia: A nationwide survey amongst Mongolian adults. Journal of viral hepatitis. 2017;24(9):759-767.*
5. *Baatarkhuu O, Kim DY, Ahn SH, et al. Prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus among apparently healthy individuals in Mongolia: a population-based nationwide study. Liver International. 2008;28(10):1389-1395.*

Resistance-associated substitutions in relapse after failing hepatitis C direct acting antiviral treatment

Solongo.B[1,2], Odgerel.O[2,3], Zaya.B[3], Naranjargal.D[2], Altankhuu.M[2], Dolgorsuren.A[1], Sarantuya.J[1], Byambasuren.O[2], Bekhbold.D[2]

[1]MNUMS
[2]Liver Center
[3]NUM
Email: batsolongo422@yahoo.com, Tel: 99023743

Introduction: A low rate of failure has been observed with current direct acting antiviral (DAA) regimens, sustained virologic response (SVR) rate of over 95% have been reported. DAA failure was observed rarely in chronic hepatitis C infected (CHC) patients. We aimed to clarify the resistance-associated substitutions (RASs) after the failure of DAA regimen hepatitis C virus (HCV) genotype 1 infections.
Methods: We performed a hospital-based analytic study. In this study, 3754 participants were treated with DAA treatment at Liver Center. This study enrolled 14 CHC patients who experienced failure with the DAA regimen in the clinical case study between 2016-2020.The RASs in non-structural protein NS3, NS5A, and NS5B were determined. We evaluated the RASs that were associated with DAA failure in the light of the 2018 EASL HCV guidelines.
Results: The HCV relapse rate was about 0.37%. 92.85% of the participants had HCV genotype 1b RASs were detected in all patients Y93H was 84.6%, the most detected RAS in GT1b infected patients complex RAS-pattern L31M/V/I+Y93H was observed GT1b participants with 61.5%. Patients who had failed DAA treatment in GT 1b were able to increase significantly the level of resistance compared to single RASs.

Keywords: Hepatitis C virus failure treatment, DAA, RASs, relapse