

УДК 616.022+616-07

ЦИРКУЛИРУЮЩАЯ РЕКОМБИНАНТНАЯ ФОРМА ВИРУСА ГЕПАТИТА С RF2k/1b: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

^{1,2} Н.Е.Дементьева, ³ О.В.Калинина, ⁴ О.О.Знойко, ^{2,3,5} Н.А.Беляков, ³ А.Б.Жебрун¹ Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Россия² Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия³ НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера Северо-Западный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД, Санкт-Петербург, Россия⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия⁵ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова, Россия

THE CIRCULATING RECOMBINANT FORM RF2k/1b OF HEPATITIS C VIRUS: PROBLEMS IN DIAGNOSTICS AND THERAPY

^{1,2} N.Ye.Dementyeva, ³ O.V.Kalinina, ⁴ O.O.Znoyko, ^{2,3,5} N.A.Belyakov, ³ A.B.Zhebrun¹ Saint-Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Russia² Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia³ Pasteur Research Institute of Epidemiology, and Northwest Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia⁴ A.I.Yevdokimov Moscow State Medico-Stomatological University, Moscow, Russia⁵ First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg, Russia

Коллектив авторов, 2016 г.

Цель исследования: установить причину «нестандартных» результатов при генотипировании вируса гепатита С (ВГС) с применением тест-системы «Abbott RealTime HCV Genotype II». Материалы и методы исследования: 19 образцов плазмы крови коинфицированных ВГС/ВИЧ пациентов с «нестандартными» результатами генотипирования ВГС были исследованы путем секвенирования областей генома ВГС NS5B и 5'UTR/core, а также с применением генотипирующих наборов производства «Вектор-Бест» и «Интерлабсервис». Результаты: установлено, что обследованные пациенты инфицированы RF2k/1b ВГС. Среди коинфицированных ВИЧ/ВГС доля инфицированных RF2k/1b составляет 6%. Заключение: широко применяемые в рутинной практике тест-системы, мишенью которых является только один фрагмент генома вируса 5'UTR/core, ошибочно идентифицируют рекомбинант ВГС RF2k/1b как генотип 2. Данные о результатах противовирусной терапии у пациентов, инфицированных RF2k/1b, говорят о недостаточной эффективности схем, рекомендованных для лечения вируса генотипа 2. **Ключевые слова:** вирус гепатита С, рекомбинантная форма, RF2k/1b, генотипирование, эффективность противовирусной терапии.

Study objective: To find out the causes of nonstandard results of hepatitis C virus genotyping using the test system Abbott RealTime HCV Genotype II. Materials and methods: 19 plasma samples from HCV/HIV patients showing nonstandard genotyping results were studied by sequencing the NS5B and 5'UTR/core regions of viral genomes. Genotyping kits manufactured by Vector-Best and Interlabservice were additionally used. Results: Patients were found to be infected with RF2k/1b HCV. RF2k/1b HCV was found in 6% of the co-infected HCV/HIV patients. Conclusion: The routinely used test systems targeted to only one fragment of HCV genome, i.e. to 5'UTR/core, erroneously identify the RF2k/1b recombinant as genotype 2. Data on antiviral therapy for RF2k/1b HCV suggest that therapeutic regimens recommended for genotype 2 HCV are inadequate for RF2k/1b cases.

Key words: hepatitis C virus, recombinant form RF2k/b, genotyping, antiviral therapy.

Введение. Распространенность вирусного гепатита С, как в России, так и в мире, остается высокой, несмотря на значительный прогресс в лечении этого тяжелого заболевания, обусловленный появлением новых высокоэффективных препаратов прямого про-

тивовирусного действия, в том числе пангенотипических. Тем не менее, согласно последним международным рекомендациям по лечению гепатита С, генотипирование вируса остается обязательным этапом диагностики заболевания, так как выбор схемы тера-

пии и прогноз ее эффективности зависит от выявленного у пациента генотипа вируса. Из-за высокой стоимости и, соответственно, малой доступности новых препаратов прямого противовирусного действия широко применяемой схемой лечения на данный момент в России остается комбинированная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином, которая демонстрирует различную эффективность в отношении разных генотипов вируса [1, 2].

В России для генотипирования ВГС в рутинной лабораторной практике в подавляющем большинстве случаев применяют тест-системы отечественных производителей («Интерлабсервис», «Вектор-Бест», «ДНК-технология»). Значительно реже используют наборы зарубежных производителей и *in house* методы. Оба последних варианта мало-

ности и специфичности подбирают в качестве мишени консервативный участок генома вируса. В подавляющем большинстве случаев это 5'-нетранслируемый регион (5'-UTR) и/или примыкающий к нему ген *core* («Интерлабсервис», «Вектор-Бест», «ДНК-технология», Siemens Healthcare Diagnostics (LiPA) [3–5]. Исключением является тест-система «Abbott RealTime HCV Genotype II», дизайн которой предусматривает идентификацию генотипов ВГС с помощью двух мишеней, расположенных в разных концах генома вируса. Одна мишень соответствует участку нуклеотидной последовательности региона 5'-UTR и необходима для дифференциации генотипов вируса с 1-го по 6-й, вторая — соответствует региону NS5B и используется для идентификации субтипа 1a либо 1b (рис. 1).

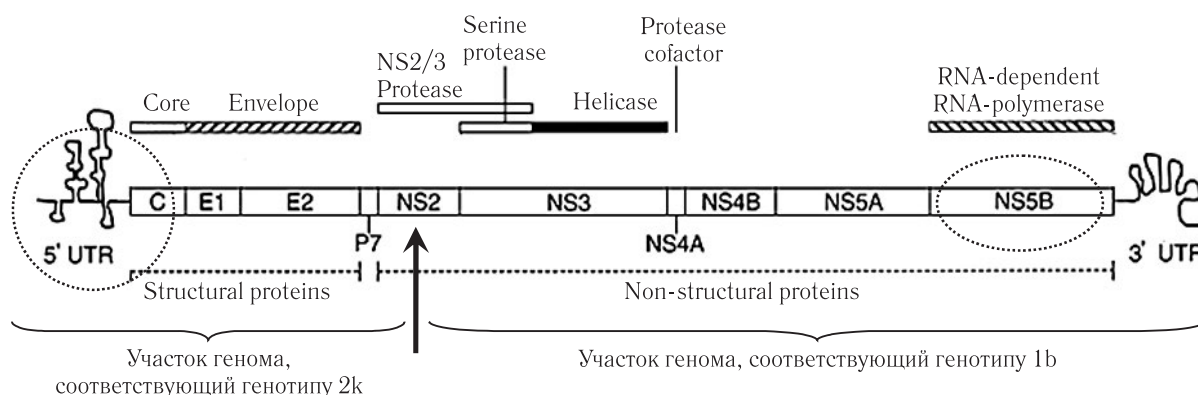


Рис. 1. Строение генома рекомбинантной формы ВГС RF2k/1b. Стрелка обозначает сайт рекомбинации, кружки — области мишеней для определения генотипа ВГС [8].

ступны в клинической лабораторной диагностике, в том числе из-за отсутствия сертификатов, разрешающих использование этих тест-систем в российском практическом здравоохранении. Из существующих зарубежных коммерческих тест-систем для генотипирования ВГС в России в настоящий момент применяется только набор «Abbott RealTime HCV Genotype II» (Abbott Molecular Inc., США). Кроме вышеназванного диагностического набора, за рубежом для генотипирования наиболее часто применяют тест-систему производства Siemens Healthcare Diagnostics «Versant HCV Genotype 2.0 Assay (LiPA)», которая не сертифицирована в России, но врачи-инфекционисты в своей практике могут сталкиваться с результатами, полученными при использовании этого набора, например, при ведении пациентов в рамках клинических испытаний.

Производители генотипирующих тест-систем, основанных на полимеразной цепной реакции (ПЦР), для достижения необходимой чувстви-

Трудности в подборе региона-мишени обусловлены значительной вариабельностью вирусного генома. ВГС относится к РНК-содержащим вирусам, и, как и другие представители этой группы вирусов, отличается высокой частотой мутаций, короткой продолжительностью полужизни вирионов (несколько часов) и высокой репликативной активностью. Эти особенности лежат в основе высокой изменчивости вируса, которая позволяет ему «ускользать» от противовирусного действия иммунной системы и способствует хронизации инфекции [6].

С развитием молекулярно-биологических технологий появилась возможность расшифровывать полный геном микроорганизмов, что привело к уточнению и расширению таксономических классификаций. Этот процесс активно идет и в отношении ВГС. В настоящее время на основе филогенетического анализа полногеномных нуклеотидных последовательностей изоляты ВГС подразделяют на 7 генотипов вируса и множество субтипов [7].

С момента открытия вируса в 1989 году и на протяжении более десятилетия такое генетическое разнообразие ВГС связывали только с высокой частотой мутаций, накапливаемых в геноме. Другой фундаментальный механизм изменчивости — рекомбинации, происходящие между геномами вирусов различных генотипов/субтипов, не принимали во внимание, полагая, что такие рекомбинантные вирусы, если и образуются, то являются нежизнеспособными. Впервые циркулирующая рекомбинантная форма ВГС, названная RF2k/1b, была обнаружена в 2002 году в Санкт-Петербурге [8]. Данные анализа генома рекомбинанта RF2k/1b свидетельствуют о том, что он сформировался в результате гомологичной рекомбинации между геномами субтипов 2k и 1b. Состав его генома не отличается от нерекомбинантных вирионов, но включает один сайт рекомбинации, расположенный внутри второй трети NS2 гена (см. рис. 1). Таким образом, все структурные гены рекомбинантного вируса принадлежат субтипу 2k, а неструктурные, начиная с точки рекомбинации внутри NS2 гена и далее в направлении области 3'-UTR — субтипу 1b.

В 2005 году в таксономическую классификацию ВГС была введена новая номенклатурная единица — рекомбинантная форма [9]. К настоящему моменту известно уже 16 рекомбинантных форм ВГС, девять из которых, зарегистрированы в таксономической классификации (табл. 1) [8, 10–15].

Кипр, Испания, Нидерланды, Канада и США [8, 16–22]. Следует отметить, что подавляющее большинство этих пациентов проживают или родились на территории бывшего Советского Союза.

Путем филогенетического анализа было установлено, что предположительное время рекомбинации приходится на период между 1923 и 1956 годами [23]. Этот временной промежуток включает в себя создание в 1926 году первого в мире Научно-практического института переливания крови в Москве и начало широкого использования гемотрансфузий в Советском Союзе, включая период Великой Отечественной войны. Таким образом, с высокой долей вероятности, можно заключить, что рекомбинанционное событие произошло на нашей территории, и, соответственно, именно в этом регионе эта рекомбинантная форма вируса получила распространение.

Учитывая строение рекомбинантной формы RF2k/1b и особенность российских коммерческих тест-систем, становится очевидным, что данный вариант ВГС при применении таких тест-систем будет типироваться как генотип 2, в связи с чем его идентификация в лабораторной практике затруднена.

Для определения генотипа ВГС в клинично-диагностической лаборатории Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (Центр СПИД) последние годы применяли тест-системы только

Таблица 1

Зарегистрированные рекомбинантные формы ВГС

Страна идентификации, год	Расположение сайта рекомбинации	Номенклатурное название
Россия, 2002	NS2 (3175/3176 н.о.)	RF2k/1b
Вьетнам, 2006	NS2/NS3 соединение (3405–3464 н.о.)	RF2i/6p
Франция, 2007	NS2/NS3 соединение	RF2/5
Тайвань, 2010	NS2/NS3 соединение (3429 н.о.)	RF2b/6w
США, 2011	NS/NS3 соединение (3405–3416 н.о.)	RF2b/1a
Филиппины, 2006	NS2/NS3 соединение (3399/3400 н.о.)	RF2b/1b_1
Япония, 2011	NS3 (3443/3444 н.о.)	RF2b/1b_2
Япония, 2012	NS2 (3300–3303 н.о.)	RF2b/1b_3
Япония, 2012	NS2 (3300–3303 н.о.)	RF2b/1b_4

Однако из всех природных рекомбинантных форм пока только вариант RF2k/1b получил широкое распространение и является именно циркулирующей рекомбинантной формой. Изоляты RF2k/1b были выделены от различных групп пациентов всех возрастных категорий в разных регионах мира: Россия, Эстония, Узбекистан, Азербайджан, Белоруссия, Грузия, Швеция, Ирландия, Голландия, Франция,

отечественных производителей («Интерлабсервис», «Вектор-Бест»). С началом использования набора для генотипирования ВГС «Abbott Real-Time HCV Genotype II» сотрудники лаборатории обнаружили несоответствие некоторых результатов генотипирования указанным в инструкции «стандартным» вариантам для различных генотипов вируса. Сопоставление особенностей дизайна

данной тест-системы и строения генома вируса RF2k/1b указывало на возможное выявление изолятов этой рекомбинантной формы.

Цель исследования: установить причину «нестандартных» результатов генотипирования изолятов ВГС, выделенных из образцов плазмы крови пациентов, коинфицированных ВИЧ/ВГС, с применением тест-системы «Abbott RealTime HCV Genotype II». Оценить долю рекомбинантной формы RF2k/1b в группе коинфицированных ВИЧ/ВГС пациентов Санкт-Петербурга.

Материалы и методы исследования. В работе изучены 19 образцов плазмы крови, полученные от коинфицированных ВИЧ/ВГС пациентов Центра СПИД, направленных в клиничко-диагностическую лабораторию для проведения генотипирования ВГС по клиническим показаниям в 2014–2015 годах. Данные образцы плазмы были архивированы после получения «нестандартных» результатов генотипирования при использовании тест-системы «Abbott RealTime HCV Genotype II» и хранились при температуре -70°C до проведения секвенирования и дополнительного генотипирования с использованием других тест-систем. «Нестандартными» результатами считали следующее:

- в 5 образцах отсутствовала амплификация региона 5'-UTR (то есть генотип не установлен), но одновременно по региону NS5B был идентифицирован субтип 1b (вариант «1b»);

- в 14 образцах по региону 5'-UTR идентифицирован только генотип 2, а по региону NS5B — субтип 1b (вариант «1b2»).

Для сравнительного генотипирования применялись следующие тест-системы российских производителей: «РеалБест РНК ВГС-1/2/3» («Вектор-Бест», Россия), «АмплиСенс HCV-1/2/3-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия), «АмплиСенс HCV-генотип-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия).

Амплификацию и секвенирование участков генов core и NS5B ВГС выполняли, как описано ранее, с небольшими модификациями [8]. Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием набора «Реверта L» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). ПЦР-продукты очищали с использованием набора реагентов AxyPrep PCR Clean-up Kit (Axygen, Biosciences). Реакцию лимитированного секвенирования проводили с использованием GenomeLab Dye Terminator Sequencing with Quick Start Kit (Beckman Coulter) и 3,2 пмоль соответствующего праймера. Капиллярный электрофо-

рез выполняли на автоматическом секвенаторе GenomeLab GeXP (Beckman Coulter). Анализ нуклеотидных и аминокислотных последовательностей осуществляли с помощью пакета программ LASER-GENE (DNA STAR Inc., США) и Mega, версия 5.05. Филогенетический анализ выполнен методом Maximum-Likelihood в бесплатной программе Mega, версия 5.05 (<http://www.megasoftware.net>). В качестве внешней группы служил наиболее близкородственный вирус, входящий в состав рода *Hepacivirus*, GBV-B (Acc NC_001655).

Для оценки вклада рекомбинантной формы вируса RF2k/1b в общую структуру заболеваемости гепатитом С в исследование были включены 187 образцов плазмы крови коинфицированных ВИЧ/ВГС пациентов Центра СПИД, направленных на генотипирование ВГС по клиническим показаниям в июне-июле 2015 года (сплошная выборка). Генотипирование в этих образцах, выполнялось с применением тест-системы «Abbott RealTime HCV Genotype II».

Результаты исследования и их обсуждение. При исследовании 19 образцов, для которых были получены «нестандартные» для набора «Abbott RealTime HCV Genotype II» варианты результатов генотипирования ВГС «1b» и «1b2», при использовании тест-систем отечественных производителей во всех случаях был обнаружен только вирус генотипа 2 (табл. 2). Для стандартных вариантов ответов результаты генотипирования при использовании различных тест-систем полностью совпадали.

Анализ нуклеотидных последовательностей из 5'UTR/core и NS5B регионов генома изолятов ВГС показал их принадлежность к субтипу 2k и субтипу 1b, соответственно (см. табл. 1). Филогенетический анализ, основанный на 270 н.о. из NS5B гена выявил, что все 19 изученных изолятов принадлежат к кластеру, сформированному рекомбинантными изолятами RF2k/1b (рис. 2). Пять изолятов, типированные как вариант «1b» согласно «Abbott RealTime HCV Genotype II», группировались в два субкластера, в которые не входили изоляты, типированные как вариант «1b2». Эти данные указывают на дивергенцию между изолятами в области мишени из 5'UTR/core области, используемой в «Abbott RealTime HCV Genotype II». Таким образом, изоляты с «нестандартными» вариантами «1b» и «1b2» относятся к межгенотипной рекомбинантной форме RF2k/1b.

Исходя из полученных результатов, становится очевидным, что диагностировать рекомбинантные

Таблица 2

Результаты генотипирования изолятов ВГС, полученных из образцов пациентов, коинфицированных ВИЧ/ВГС, с использованием различных коммерческих тест-систем и метода лимитированного секвенирования

№ образца	Сравнительные результаты генотипирования при использовании различных тест-систем				Результаты секвенирования	
	«Abbott RealTime HCV Genotype II»	«АмплиСенс HCV-1/2/3-FL (вариант FRT)»	«АмплиСенс HCV-генотип-FL (вариант FRT-g1-4)»	«РеалБест РНК ВГС-1/2/3»	ген core	ген NS5B
1	1b	2	—	2	2k	1b
2	1b	2	2	2	2k	1b
3	1b	2	2	2	2k	1b
4	1b	2	2	—	—	1b
5	1b	2	2	—	2k	1b
6	1b 2	2	—	2	2k	1b
7	1b 2	2	—	2	2k	1b
8	1b 2	2	2	2	2k	1b
9	1b 2	2	—	2	2k	1b
10	1b 2	2	—	2	2k	1b
11	1b 2	2	2	2	2k	1b
12	1b 2	2	—	2	2k	1b
13	1b 2	2	2	2	2k	1b
14	1b 2	—*	2	2	2k	1b
15	1b 2	2	—	2	—	1b
16	1b 2	2	—	2	—	1b
17	1b 2	2	2	2	2k	1b
18	1b 2	2	2	—	—	1b
19	1b 2	—	2	—	2k	1b

* — исследование не выполнялось.

формы в настоящее время с использованием существующих российских тест-систем невозможно, так как необходимо проводить субтипирование изолятов генотипа 2 на основе второй мишени, расположенной в NS5B области генома. В свою очередь, несмотря на то, что мишень из 5'UTR/core области тест-системы «Abbott RealTime HCV Genotype II» требует модификации, данная тест-система позволяет выявлять рекомбинантную форму RF2k/1b.

С клинической точки зрения наиболее интересными представляются вопросы распространенности рекомбинантных форм вируса и эффективности терапии.

При использовании тест-системы «Abbott RealTime HCV Genotype II» в сплошной выборке было установлено, что доля результатов, соответствующих RF2k/1b (вышеназванные варианты ответов «1b» и «1b2»), составляет 6%, а генотипа 2 — всего 3% (рис. 3). Таким образом, доля рекомбинантной формы ВГС среди пациентов, у которых по результатам генотипирования с использованием отечественных тест-систем был идентифицирован генотип 2, составляет 67%.

Сходные данные получены при ретроспективном изучении 72 образцов плазмы крови пациентов «Центра по изучению инфекционных заболеваний, СПИД и клинической иммунологии» в г. Тбилиси, Грузия [22]. Определение генотипов ВГС проводили методом лимитированного секвенирования фрагмента области генома NS5B и с применением тест-системы «Versant HCV Genotype 2.0 Assay (LiPA)» (Siemens, Ghent, Belgium), которая на основе только мишеней из 5'-UTR/core региона генома позволяет дифференцировать следующие генотипы и субтипы вируса: 1, 1a, 1b, 1a/b; 2, 2a/c, 2b; 3, 3a, 3b, 3c, 3k; 4, 4a/c/d, 4b, 4e, 4f, 4h; 5, 5a; 6, 6a/b, 6c. Согласно результатам, полученным с помощью тест-системы, в 21-м (29,1%) из 72 образцов был идентифицирован вирус генотипа 2 (результат «генотип 2» либо «генотип 2a/2c»), тогда как секвенирование фрагмента NS5B региона показало, что нуклеотидные последовательности этого участка генома в 16 (76,2%) из этих (21) образцов соответствуют субтипу 1b. Дальнейший филогенетический анализ установил, что 15 из 16 входят в кластер, сформированный изолятами рекомбинантной формы RF2k/1b. Таким образом,

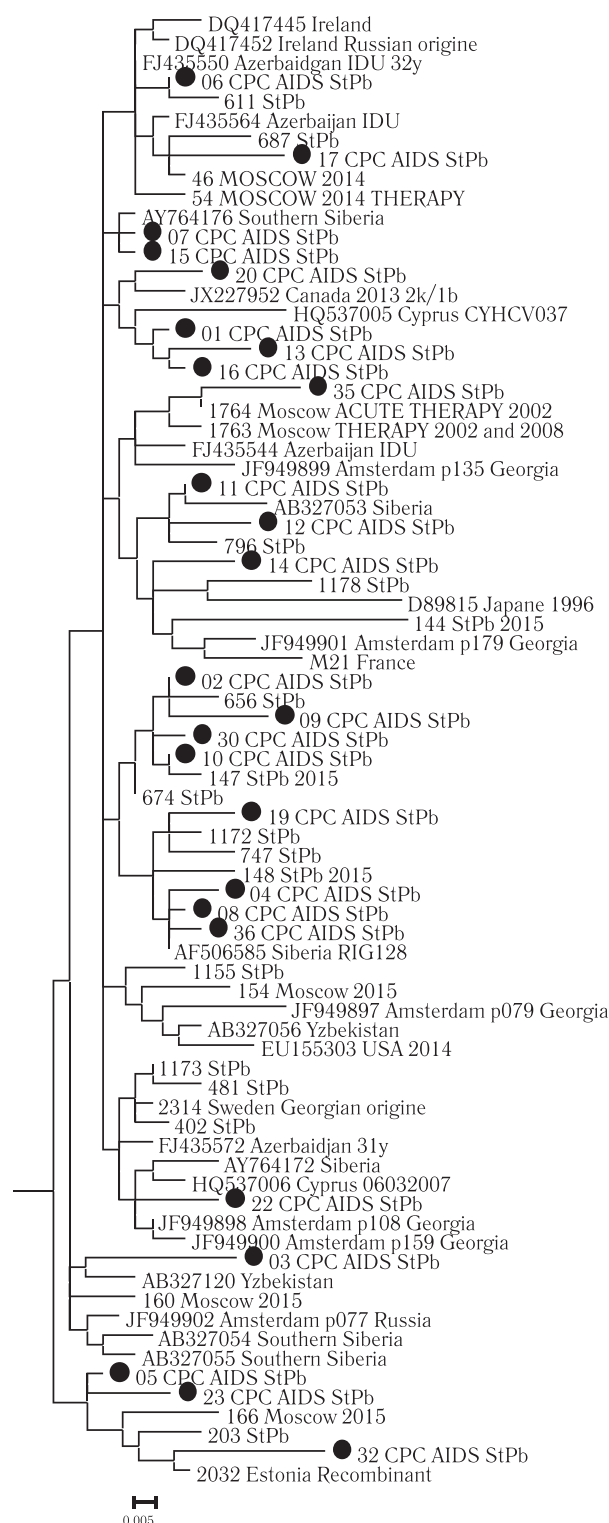


Рис. 2. Кластер, сформированный изолятами RF2k/1b, который представляет часть филогенетического дерева, построенного на основе 270 н.о. из NS5B гена с использованием метода Maximum-Likelihood в программе Mega 5.05 (● — 19 исследованных образцов).

среди больных вирусным гепатитом С в Грузии частота встречаемости RF2k/1b составляет 21%, что в три раза выше, чем доля генотипа 2.

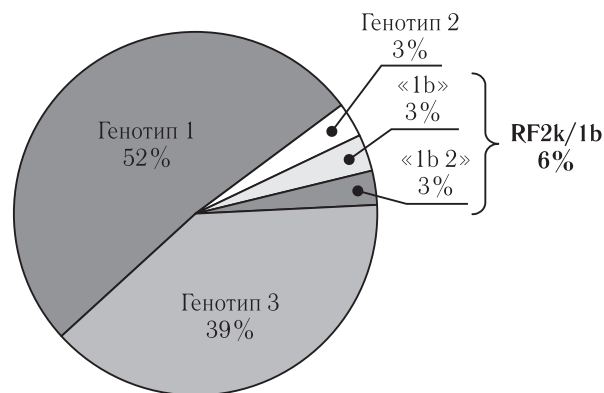


Рис. 3. Доли генотипов ВГС при использовании для генотипирования в сплошной выборке тест-системы «Abbott RealTime HCV genotype II» (n=187, 2015 г.).

В целом, согласно публикациям, посвященным сравнительным результатам генотипирования и секвенирования генома вируса в разных географических регионах, распространенность в мире RF2k/1b по сравнению со странами бывшего Советского Союза невысока [24–31].

Ретроспективный анализ эпидемиологических и клинических данных обследованных нами 19 пациентов продемонстрировал, что большинство (71%) из них были инфицированы ВИЧ при внутривенном употреблении наркотиков, соответственно, заражение ВГС, вероятно, произошло тем же путем. Путь инфицирования остальных пациентов установить не удалось. Данные эпидемиологических исследований инфицирования RF2k/1b в России и других регионах мира также указывают на то, что в большинстве случаев заражение происходило при употреблении инъекционных психоактивных веществ [8, 16, 19, 32]. Этот факт можно объяснить тем, что реализация инъекционного пути заражения для ВГС происходит гораздо легче, чем через естественные барьеры организма в случае полового или перинатального пути передачи. Кроме того, рискованные практики наркопотребления, широко распространенные в 90-х годах, возможно, послужили дополнительным фактором, облегчившим распространение вируса среди потребителей инъекционных наркотиков. Тем не менее, рекомбинантная форма RF2k/1b успешно передается и через естественные пути передачи, о чем говорят случаи гетеросексуального и перинатального инфицирования [32, 33].

Публикаций, касающихся эффективности противовирусной терапии у пациентов, инфицированных RF2k/1b, очень мало. В частности, в Москве пятеро из семи пациентов, инфицированных вирусом RF2k/1b и получавших стандартную терапию

пегинтерфероном в сочетании с рибавирином, оказались «неответчиками» [33]. Другая группа исследователей сообщает о двух пациентах, инфицированных RF2k/1b: у одного пациента был достигнут устойчивый вирусологический ответ после 48 недель монотерапии пегинтерфероном, второй пациент не ответил на комбинированную терапию пегинтерфероном и рибавирином [34]. Во Франции наблюдали пациента, у которого рекомбинантный вариант был впервые идентифицирован через три месяца после окончания 24-недельной сочетанной терапии пегинтерфероном и рибавирином, проведенной по факту инфицирования изолятом ВГС субтипа 3a. При этом проведенное эпидемиологическое расследование исключило возможное реинфицирование пациента после окончания терапии [21]. Очевидно, данный пациент был коинфицирован обоими вариантами ВГС, но высокая вирусная нагрузка субтипа 3a до начала терапии не позволяла идентифицировать оба варианта вируса.

Среди обследованных нами лиц, инфицированных RF2k/1b, противовирусную терапию получали 5 пациентов. Четверем пациентам была назначена комбинированная терапия пегинтерфероном и рибавирином в течение 48 недель. У всех четырех отмечен полный ранний вирусологический ответ на лечение. К настоящему моменту один пациент успешно закончил полный курс терапии, двое продолжают прием препаратов, четвертый прервал терапию на 29-й неделе лечения в связи с нежелательными побочными явлениями, тем не менее, достигнут устойчивый вирусологический ответ (отсутствие вирусемии на 30-й неделе после окончания терапии). Во всех вышеперечисленных случаях назначенная схема терапии соответствовала рекомендованной для вируса генотипа 1 [35]. Исключением стал пациент, прекративший прием пегинтерферона и рибавирина на 29-й неделе, что приближает схему к 24 неделям приема, рекомендованным для генотипа 2.

Пятый пациент в рамках клинического протокола получал в течение 24 недель комбинированную терапию, включающую новый пангенотипический препарат прямого антивирусного действия дактасвир в сочетании с рибавирином и пегинтерфероном. В результате лечения достигнут устойчивый вирусологический ответ. Интересно, что образцы крови данного пациента в рамках клинического протокола исследовались за рубежом, и был получен результат генотипирования «субтип 2a/2c».

Формулировка результата говорит о том, что обследование, по-видимому, было выполнено с применением тест-системы «Versant HCV Genotype 2.0 Assay (LiPA)». Идентификация генотипа вируса в этой тест-системе проводится только по 5'UTR/core региону, кроме того, тест-система не способна идентифицировать субтип 2k.

Для клинической практики интерес представляет эффективность схем, предназначенных именно для генотипа 2 при лечении пациентов, инфицированных RF2k/1b, поскольку в подавляющем большинстве случаев генотипирование выполняется с использованием коммерческих тест-систем, основанных на идентификации генотипа только по области 5'UTR/core и, соответственно, такие пациенты получают результат «генотип 2». Учитывая строение генома вируса RF2k/1b, схемы терапии, стандартизованные для генотипа 2, возможно, будут недостаточно эффективны в связи с тем, что, по многочисленным научным данным, пациенты, инфицированные вирусом генотипа 1, хуже отвечают на противовирусную терапию, чем инфицированные вирусами генотипов 2 и 3 [36]. Так, устойчивый вирусологический ответ на сочетанную терапию пегинтерфероном и рибавирином в течение 24 недель у пациентов, инфицированных RF2k/1b, наблюдался только в 43% случаев по сравнению с 80% среди больных гепатитом, вызванным вирусом 2-го генотипа [22].

Интересные результаты были получены в ходе клинических испытаний препарата прямого противовирусного действия софосбувир [37]. В данном исследовании генотипирование изолятов ВГС, выделенных из образцов крови пациентов, проводили двумя методами: с применением тест-системы «Versant HCV Genotype 2.0 Assay (LiPA)» и секвенированием фрагмента NS5B гена. Противоречивые результаты генотипирования были получены в 0,5% (12 из 2363) всех образцов или в 2,5% (12 из 487) образцов, полученных от пациентов, инфицированных генотипом 2, согласно результатам тест-системы «Versant HCV Genotype 2.0 Assay (LiPA)». Из этих 12 пациентов трое были инфицированы вирусом RF2k/1b, у девяти остальных обнаружены другие рекомбинантные формы ВГС. Устойчивый вирусологический ответ среди этих больных на двухкомпонентную терапию софосбувиром и рибавирином в течение 12 недель составил всего лишь 27% (эта схема включена в «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015» как рекомендованная для лечения гепатита

С, вызванного вирусом генотипа 2 при отсутствии цирроза печени).

Заключение. Недостаточное внимание к рекомбинантной форме ВГС RF2k/1b, на наш взгляд, обусловлено невысокой распространенностью этого варианта вируса в Западной Европе и США. Малое количество публикаций и научных разработок в области изучения RF2k/1b не должно вводить в заблуждение исследователей и врачей в России: на нашей территории этот вариант вируса встречается достаточно часто. Значительное внимание RF2k/1b уделяется в Грузии, где распространенность этого варианта достаточно высока. Возможно, что и в других странах постсоветского пространства, а также в регионах мира, где проживает много выходцев из этих стран, распространенность рекомбинантной формы RF2k/1b недооценена, в том числе и из-за отсутствия доступных тест-систем для ее диагностики. Широко применяемые в рутинной практике тест-системы, мишенью которых является только один фрагмент гено-

ма вируса 5'UTR/core, ошибочно идентифицируют рекомбинант ВГС RF2k/1b как генотип 2.

Вышеперечисленные данные о недостаточной эффективности противовирусной терапии, рекомендованной для генотипа 2, у пациентов, инфицированных RF2k/1b, а также отсутствие тест-систем, способных идентифицировать этот генотип вируса, ставят врача-инфекциониста в затруднительное положение. При выборе противовирусной терапии для пациента с результатом генотипирования «вирус гепатита С генотипа 2» врачу следует осмотрительно назначать схемы, недостаточно эффективные при лечении гепатита, вызванного вирусом генотипа 1, особенно в регионах, где рекомбинантный вариант вируса получил распространение.

Благодарности. Часть работы (секвенирование NS5B и 5'UTR/core областей генома изолятов ВГС, выделенных из образцов сыворотки крови больных ХГС с коинфекцией ВИЧ) выполнена при поддержке гранта № 14-15-00546 Российского научного фонда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеев С.В. Лечение хронического гепатита С: результаты рандомизированных контролируемых исследований // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2010. — Т. 2, № 4. — С. 91–97.
2. Кижло С.Н., Романова С.Ю. Сочетание противовирусной терапии хронического вирусного гепатита и ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 88–93.
3. Гуцин А.Е., Носкова О.М., Шипулин Г.А. Разработка набора реагентов «Амплисенс HCV-генотип» для определения субтипов 1a, 1b, 2a, 3a вируса гепатита С // Вопросы вирусологии. — 2003. — Т. 48, № 3. — С. 45–48.
4. Миронов К.О., Гуцин А.Е., Шипулина О.Ю., Шипулин Г.А. Разработка и клиническая апробация тест-системы «Амплисенс HCV-1/2/3» // Сборник трудов 6-й Всероссийской науч.-практ. конф. «Молекулярная диагностика-2007». — М., 2007. — Т. 1. — С. 260–265.
5. Ведерников В.Е., Иванов М.К., Трухина А.В., Кандрушин Е.В. Два новых диагностических набора: «РеалБест РНК ВГС» и «РеалБест РНК ВГС-генотип» // Информационный бюллетень «Новости «Вектор-Бест». — 2009. — Т. 52, № 2. — С. 2–8.
6. Martell M., Esteban J.I., Quer J., Genesca J., Weiner A., Esteban R., Guardia J., Gomez J. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution // J. Virol. — 1992. — Vol. 66, № 5. — P. 3225–3229.
7. Smith D.B., Bukh J., Kuiken C., Muerhoff A.S., Rice C.M., Stapleton J.T., Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource // Hepatology. — 2014. — Vol. 59, № 1. — P. 318–327.
8. Kalinina O., Norder H., Mukomolov S., Magnus L.O. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg // J. Virol. — 2002. — Vol. 76, № 8. — P. 4034–4043.
9. Simmonds P., Bukh J., Combet C., Deleage G., Enomoto N., Feinstone S., Halfon P., Inchauspe G., Kuiken C., Maertens G., Mizokami M., Murphy D.G., Okamoto H., Pawlotsky J.M., Penin F., Sablon E., Shin-I T., Stuyver L.J., Thiel H.J., Viazov S., Weiner A.J., Widell A. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes // Hepatology. — 2005. — Vol. 42, № 4. — P. 962–973.
10. Lee Y.M., Lin H.J., Chen Y.J., Lee C.M., Wang S.F., Chang K.Y., Chen T.L., Liu H.F., Chen Y.M. Molecular epidemiology of HCV genotypes among injection drug users in Taiwan: Full-length sequences of two new subtype 6w strains and a recombinant form_2b6w // J. Med. Virol. — 2010. — Vol. 82, № 1. — P. 57–68.
11. Legrand-Abravanel F., Claudinon J., Nicot F., Dubois M., Chapuy-Regaud S., Sandres-Saune K., Pasquier C., Izopet J. New natural intergenotypic (2/5) recombinant of hepatitis C virus // J. Virol. — 2007. — Vol. 81, № 8. — P. 4357–4362.
12. Noppornpanth S., Lien T.X., Poovorawan Y., Smits S.L., Osterhaus A.D., Haagmans B.L. Identification of a naturally occurring recombinant genotype 2/6 hepatitis C virus // J. Virol. — 2006. — Vol. 80, № 15. — P. 7569–7577.

13. *Bhattacharya D., Accola M.A., Ansari I.H., Striker R., Rehrauer W.M.* Naturally occurring genotype 2b/1a hepatitis C virus in the United States // *J. Virol.* — 2011. — Vol. 8. — P. 458.
14. *Yokoyama K., Takahashi M., Nishizawa T., Nagashima S., Jirintai S., Yotsumoto S., Okamoto H., Momoi M.Y.* Identification and characterization of a natural inter-genotypic (2b/1b) recombinant hepatitis C virus in Japan // *Arch. Virol.* — 2011. — Vol. 156, № 9. — P. 1591–1601.
15. *Kageyama S., Agdamag D.M., Alesna E.T., Leano P.S., Heredia A.M., Abellanosa-Tac-An I.P., Jereza L.D., Tanimoto T., Yamamura J., Ichimura H.* A natural inter-genotypic (2b/1b) recombinant of hepatitis C virus in the Philippines // *J. Med. Virol.* — 2006. — Vol. 78, № 11. — P. 1423–1428.
16. *Kalinina O., Jern C., Tallo T., Thcakharian V., Gusev D., Znoiko O., Isagulians M., Mukomolov S., Norder H., Magnus L.* Spread of the natural hepatitis C virus recombinant outside Russia // 12th International symposium on viral hepatitis and liver disease. — Paris, 2006. — P. 189.
17. *Kurbanov F., Tanaka Y., Avazova D., Khan A., Suguchi F., Kan N., Kurbanova-Khudayberganova D., Khikmatullaeva A., Musabaev E., Mizokami M.* Detection of hepatitis C virus natural recombinant RF1_2k/1b strain among intravenous drug users in Uzbekistan // *Hepatol. Res.* — 2008. — Vol. 38, № 5. — P. 457–464.
18. *Moreau I., Hegarty S., Levis J., Sheehy P., Crosbie O., Kenny-Walsh E., Fanning L.J.* Serendipitous identification of natural intergenotypic recombinants of hepatitis C in Ireland // *J. Virol.* — 2006. — Vol. 3. — P. 95.
19. *Tallo T., Norder H., Tefanova V., Krispin T., Schmidt J., Ilmoja M., Orgulas K., Pruunsild K., Priimagi L., Magnus L.O.* Genetic characterization of hepatitis C virus strains in Estonia: fluctuations in the predominating subtype with time // *J. Med. Virol.* — 2007. — Vol. 79, № 4. — P. 374–382.
20. *Demetriou V.L., Kyriakou E., Kostrikis L.G.* Near-full genome characterisation of two natural intergenotypic 2k/1b recombinant hepatitis C virus isolates // *Adv Virol.* — 2011. — Vol. 2011. — P. 710 438.
21. *Morel V., Descamps V., Francois C., Fournier C., Brochet E., Capron D., Duverlie G., Castelain S.* Emergence of a genomic variant of the recombinant 2k/1b strain during a mixed Hepatitis C infection: a case report // *J. Clin. Virol.* — 2010. — Vol. 47, № 4. — P. 382–386.
22. *Karchava M., Waldenstrom J., Parker M., Hallack R., Sharvadze L., Gatserelia L., Chkhartishvili N., Dvali N., Dzigua L., Dolmazashvili E., Norder H., Tsertsvadze T.* High incidence of the hepatitis C virus recombinant 2k/1b in Georgia: Recommendations for testing and treatment // *Hepatol. Res.* — 2015.
23. *Raghwanji J., Thomas X.V., Koekkoek S.M., Schinkel J., Molenkamp R., van de Laar T.J., Takebe Y., Tanaka Y., Mizokami M., Rambaut A., Pybus O.G.* Origin and evolution of the unique hepatitis C virus circulating recombinant form 2k/1b // *J. Virol.* — 2012. — Vol. 86, № 4. — P. 2212–2220.
24. *Nakatani S.M., Santos C.A., Riediger I.N., Krieger M.A., Duarte C.A., do Carmo Debur M., Carrilho F.J., Ono S.K.* Comparative performance evaluation of hepatitis C virus genotyping based on the 5' untranslated region versus partial sequencing of the NS5B region of brazilian patients with chronic hepatitis C // *J. Virol.* — 2011. — Vol. 8. — P. 459.
25. *Cai Q., Zhao Z., Liu Y., Shao X., Gao Z.* Comparison of three different HCV genotyping methods: core, NS5B sequence analysis and line probe assay // *Int. J. Mol. Med.* — 2013. — Vol. 31, № 2. — P. 347–352.
26. *Larrat S., Poveda J.D., Coudret C., Fusillier K., Magnat N., Signori-Schmuck A., Thibault V., Morand P.* Sequencing assays for failed genotyping with the versant hepatitis C virus genotype assay (LiPA), version 2.0 // *J. Clin. Microbiol.* — 2013. — Vol. 51, № 9. — P. 2815–2821.
27. *Quer J., Gregori J., Rodriguez-Frias F., Viladomiu L., Salmeron J., Ruiz-Extremera A., Quiles-Perez R., Moreno-Otero R., Lopez-Rodriguez R., Allende H., Romero-Gomez M., Guardia J., Esteban R., Garcia-Samaniego J., Forns X., Esteban J.I.* High-resolution hepatitis C virus subtyping using NS5B deep sequencing and phylogeny, an alternative to current methods // *J. Clin. Microbiol.* — 2015. — Vol. 53, № 1. — P. 219–226.
28. *McCormick A.L., Macartney M.J., Abdi-Abshir I., Labbett W., Smith C., Irish D., Webster D.P., Haque T.* Evaluation of sequencing of HCV core/E1, NS5A and NS5B as a genotype predictive tool in comparison with commercial assays targeting 5'UTR // *J. Clin. Virol.* — 2015. — Vol. 66. — P. 56–59.
29. *Liu C.H., Liang C.C., Liu C.J., Lin C.L., Su T.H., Yang H.C., Chen P.J., Chen D.S., Kao J.H.* Comparison of Abbott RealTime HCV Genotype II with Versant line probe assay 2.0 for hepatitis C virus genotyping // *J. Clin. Microbiol.* — 2015. — Vol. 53, № 5. — P. 1754–1757.
30. *Vaghefi P., Marchadier E., Dussaix E., Roque-Afonso A.M.* Hepatitis C virus genotyping: comparison of the Abbott RealTime HCV Genotype II assay and NS5B sequencing // *Pathol. Biol.* — 2010. — Vol. 58, № 2. — P. 175–178.
31. *Gonzalez V., Gomes-Fernandes M., Bascunana E., Casanovas S., Saludes V., Jordana-Lluch E., Matas L., Ausina V., Martro E.* Accuracy of a commercially available assay for HCV genotyping and subtyping in the clinical practice // *J. Clin. Virol.* — 2013. — Sep. — Vol. 58, № 1. — P. 249–253.
32. *Калинина О.В.* Организация генома и география природного межгенотипного рекомбинанта вируса гепатита C RF1_2k/1b // *Инфекция и иммунитет.* — 2012. — Т. 2, № 4. — С. 677–686.
33. *Николаева Л.И., Сапронов Г.В., Колотвин А.В., Самохвалов Е.И., Лейбман Е.А., Самоходская Л.М.* Гепатит С при инфицировании рекомбинантной формой вируса RF2k/1b: течение и терапия // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2014. — № 3. — С. 9–15.
34. *Калинина О.В., Дудина К.Р., Козина А.Н., Дмитриев А.В., Исагулянц М.Г., Знойко О.О.* Межгенотипные рекомбинанты вируса гепатита С — природные модели для изучения молекулярно-генетических детерминант резистентности вируса к действию противовирусных препаратов // *Трансляционная медицина.* — 2014. — № 3. — С. 29–38.

35. *European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015* // *Journal of Hepatology*. — 2015. — Vol. 63. — P. 199–236.
36. Кравченко А.В., Кумова У.А., Ганкина Н.Ю., Канестри В.Г., Чуланов В.П. Предикторы устойчивого вирусологического ответа при терапии хронического гепатита пегилированным интерфероном и рибавирином у больных ВИЧ-инфекцией // *Инфекционные болезни*. — 2014. — Т. 12, № 2. — С. 30–34.
37. Hedskog C., Doehele B., Chodavarapu K., Gontcharova V., Crespo Garcia J., De Knecht R., Drenth J.P., McHutchison J.G., Brainard D., Stamm L.M., Miller M.D., Svarovskaia E., Mo H. Characterization of hepatitis C virus intergenotypic recombinant strains and associated virological response to sofosbuvir/ribavirin // *Hepatology*. — 2015. — Vol. 61, № 2. — P. 471–480.

References

1. Moiseev S.V., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2010, vol. 2, No. 4, pp. 91–97.
2. Kizhlo S.N., Romanova S.Yu., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2011, vol. 3, No. 3, pp. 88–93.
3. Guthin A.E., Noskova O.M., Shipulin G.A., *Voprosih virusologii*, 2003, vol. 48, No. 3, pp. 45–48.
4. Mironov K.O., Guthin A.E., Shipulina O.Yu., Shipulin G.A. *Razrabotka i klinicheskaya aprobatsiya test-sistemih «Amplisens HCV-1/2/3»* (Development and clinical testing of the test system «AmpliSens HCV-1/2/3»), Moscow, 2007, vol. 1, pp. 260–265.
5. Vedernikov V.E., Ivanov, M.K., Trukhina A.V., Kandrushin E.V., *Dva novykh diagnosticheskikh nabora: «RealBest RNK VGS» i «RealBest RNK VGS-genotip»* (Two new diagnostic set: «Realbest HCV RNA» and «Realbest RNA HCV-genotype»), 2009, vol. 52, No. 2, pp. 2–8.
6. Martell M., Esteban J.I., Quer J., Genesca J., Weiner A., Esteban R., Guardia J., Gomez J. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution, *J. Virol.*, 1992, vol. 66, No. 5, pp. 3225–3229.
7. Smith D.B., Bukh J., Kuiken C., Muerhoff A.S., Rice C.M., Stapleton J.T., Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource, *Hepatology*, 2014, vol. 59, No. 1, pp. 318–327.
8. Kalinina O., Norder H., Mukomolov S., Magnius L.O. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg, *J. Virol.*, 2002, vol. 76, No. 8, pp. 4034–4043.
9. Simmonds P., Bukh J., Combet C., Deleage G., Enomoto N., Feinstone S., Halfon P., Inchauspe G., Kuiken C., Maertens G., Mizokami M., Murphy D.G., Okamoto H., Pawlotsky J.M., Penin F., Sablon E., Shin-I T., Stuyver L.J., Thiel H.J., Viazov S., Weiner A.J., Widell A. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes, *Hepatology*, 2005, vol. 42, No. 4, pp. 962–973.
10. Lee Y.M., Lin H.J., Chen Y.J., Lee C.M., Wang S.F., Chang K.Y., Chen T.L., Liu H.F., Chen Y.M. Molecular epidemiology of HCV genotypes among injection drug users in Taiwan: Full-length sequences of two new subtype 6w strains and a recombinant form_2b6w, *J. Med. Virol.*, 2010, vol. 82, No. 1, pp. 57–68.
11. Legrand-Abravanel F., Claudinon J., Nicot F., Dubois M., Chapuy-Regaud S., Sandres-Saune K., Pasquier C., Izopet J. New natural intergenotypic (2/5) recombinant of hepatitis C virus, *J. Virol.*, 2007, vol. 81, No. 8, pp. 4357–4362.
12. Noppornpanth S., Lien T.X., Poovorawan Y., Smits S.L., Osterhaus A.D., Haagmans B.L. Identification of a naturally occurring recombinant genotype 2/6 hepatitis C virus, *J. Virol.*, 2006, vol. 80, No. 15, pp. 7569–7577.
13. Bhattacharya D., Accola M.A., Ansari I.H., Striker R., Rehauer W.M. Naturally occurring genotype 2b/1a hepatitis C virus in the United States, *J. Virol.*, 2011, vol. 8, pp. 458.
14. Yokoyama K., Takahashi M., Nishizawa T., Nagashima S., Jirintai S., Yotsumoto S., Okamoto H., Momoi M.Y. Identification and characterization of a natural inter-genotypic (2b/1b) recombinant hepatitis C virus in Japan, *Arch. Virol.*, 2011, vol. 156, No. 9, pp. 1591–1601.
15. Kageyama S., Agdamag D.M., Alesna E.T., Leano P.S., Heredia A.M., Abellanosa-Tac-An I.P., Jereza L.D., Tanimoto T., Yamamura J., Ichimura H. A natural inter-genotypic (2b/1b) recombinant of hepatitis C virus in the Philippines, *J. Med. Virol.*, 2006, vol. 78, No. 11, pp. 1423–1428.
16. Kalinina O., Jern C., Tallo T., Thcakharian V., Gusev D., Znoiko O., Isagulians M., Mukomolov S., Norder H., Magnius L. Spread of the natural hepatitis C virus recombinant outside Russia, 12th International symposium on viral hepatitis and liver disease, Paris, 2006, pp. 189.
17. Kurbanov F., Tanaka Y., Avazova D., Khan A., Sugauchi F., Kan N., Kurbanova-Khudayberganova D., Khikmatullaeva A., Musabaev E., Mizokami M. Detection of hepatitis C virus natural recombinant RF1_2k/1b strain among intravenous drug users in Uzbekistan, *Hepatol. Res.*, 2008, vol. 38, No. 5, pp. 457–464.
18. Moreau I., Hegarty S., Levis J., Sheehy P., Crosbie O., Kenny-Walsh E., Fanning L.J. Serendipitous identification of natural intergenotypic recombinants of hepatitis C in Ireland, *J. Virol.*, 2006, vol. 3, pp. 95.
19. Tallo T., Norder H., Tefanova V., Krispin T., Schmidt J., Ilmoja M., Orgulas K., Pruunsild K., Priimagi L., Magnius L.O. Genetic characterization of hepatitis C virus strains in Estonia: fluctuations in the predominating subtype with time, *J. Med. Virol.*, 2007, vol. 79, No. 4, pp. 374–382.
20. Demetriou V.L., Kyriakou E., Kostrikis L.G. Near-full genome characterisation of two natural intergenotypic 2k/1b recombinant hepatitis C virus isolates, *Adv. Virol.*, 2011, vol. 2011, pp. 710–713.

21. Morel V., Descamps V., Francois C., Fournier C., Brochet E., Capron D., Duverlie G., Castelain S. Emergence of a genomic variant of the recombinant 2k/1b strain during a mixed Hepatitis C infection: a case report, *J. Clin. Virol.*, 2010, vol. 47, No. 4, pp. 382–386.
22. Karchava M., Waldenstrom J., Parker M., Hallack R., Sharvadze L., Gatsrelia L., Chkhartishvili N., Dvali N., Dziguia L., Dolmazashvili E., Norder H., Tsertsvadze T. High incidence of the hepatitis C virus recombinant 2k/1b in Georgia: Recommendations for testing and treatment, *Hepatol. Res.*, 2015.
23. Raghwani J., Thomas X.V., Koekkoek S.M., Schinkel J., Molenkamp R., van de Laar T.J., Takebe Y., Tanaka Y., Mizokami M., Rambaut A., Pybus O.G. Origin and evolution of the unique hepatitis C virus circulating recombinant form 2k/1b, *J. Virol.*, 2012, vol. 86, No. 4, pp. 2212–2220.
24. Nakatani S.M., Santos C.A., Riediger I.N., Krieger M.A., Duarte C.A., do Carmo Debur M., Carrilho F.J., Ono S.K. Comparative performance evaluation of hepatitis C virus genotyping based on the 5' untranslated region versus partial sequencing of the NS5B region of brazilian patients with chronic hepatitis C, *J. Virol.*, 2011, vol. 8, pp. 459.
25. Cai Q., Zhao Z., Liu Y., Shao X., Gao Z. Comparison of three different HCV genotyping methods: core, NS5B sequence analysis and line probe assay, *Int. J. Mol. Med.*, 13, vol. 31, No. 2, pp. 347–352.
26. Larrat S., Poveda J.D., Coudret C., Fusillier K., Magnat N., Signori-Schmuck A., Thibault V., Morand P. Sequencing assays for failed genotyping with the versant hepatitis C virus genotype assay (LiPA), version 2.0, *J. Clin. Microbiol.*, 2013, vol. 51, No. 9, pp. 2815–2821.
27. Quer J., Gregori J., Rodriguez-Frias F., Viladomiu L., Salmeron J., Ruiz-Extremera A., Quiles-Perez R., Moreno-Otero R., Lopez-Rodriguez R., Allende H., Romero-Gomez M., Guardia J., Esteban R., Garcia-Samaniego J., Forns X., Esteban J.I. High-resolution hepatitis C virus subtyping using NS5B deep sequencing and phylogeny, an alternative to current methods, *J. Clin. Microbiol.*, 2015, vol. 53, No. 1, pp. 219–226.
28. McCormick A.L., Macartney M.J., Abdi-Abshir I., Labbett W., Smith C., Irish D., Webster D.P., Haque T. Evaluation of sequencing of HCV core/E1, NS5A and NS5B as a genotype predictive tool in comparison with commercial assays targeting 5'UTR, *J. Clin. Virol.*, 2015, vol. 66, pp. 56–59.
29. Liu C.H., Liang C.C., Liu C.J., Lin C.L., Su T.H., Yang H.C., Chen P.J., Chen D.S., Kao J.H. Comparison of Abbott RealTime HCV Genotype II with Versant line probe assay 2.0 for hepatitis C virus genotyping, *J. Clin. Microbiol.*, 2015, vol. 53, No. 5, pp. 1754–1757.
30. Vaghefi P., Marchadier E., Dussaix E., Roque-Afonso A.M. Hepatitis C virus genotyping: comparison of the Abbott RealTime HCV Genotype II assay and NS5B sequencing, *Pathol. Biol.*, 2010, vol. 58, No. 2, pp. 175–178.
31. Gonzalez V., Gomes-Fernandes M., Bascunana E., Casanovas S., Saludes V., Jordana-Lluch E., Matas L., Ausina V., Martro E. Accuracy of a commercially available assay for HCV genotyping and subtyping in the clinical practice, *J. Clin. Virol.*, 2013, vol. 58, No. 1, pp. 249–253.
32. Kalinina O.V., *Infekciya i immunitet*, 2012, vol. 2, No. 4, pp. 677–686.
33. Nikolaeva L.I., Sapronov G.V., Kolotvin A.V., Samokhvalov E.I., Leybman E.A., Samokhodskaya L.M., *Ehpidemiologiya i infekcionnihe bolezni*, 2014, No. 3, pp. 9–15.
34. Kalinina O.V., Dudina K.R., Kozina A.N., Dmitriev A.V., Isagulyanc M.G., Znoyko O.O., *Translyacionnaya medicina*, 2014, No. 3, pp. 29–38.
35. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015, *Journal of Hepatology*, 2015, vol. 63, pp. 199–236.
36. Kravchenko A.V., Kuimova U.A., Gankina N.Yu., Kanestri V.G., Chulanov V.P., *Infekcionnihe bolezni*, 2014, vol. 12, No. 2, pp. 30–34.
37. Hedskog C., Doehle B., Chodavarapu K., Gontcharova V., Crespo Garcia J., De Knecht R., Drenth J.P., McHutchison J.G., Brainard D., Stamm L.M., Miller M.D., Svarovskaia E., Mo H., *Hepatology*, 2015, vol. 61, No. 2, pp. 471–480.

Статья поступила 10.11.2015 г.

Контактная информация: Дементьева Наталья Евгеньевна, e-mail: lab.dementeva@mail.ru

Коллектив авторов:

Дементьева Наталья Евгеньевна — к.м.н., врач КДЛ Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; н.с. отдела экологической физиологии Института экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, e-mail: lab.dementeva@mail.ru;

Калинина Ольга Викторовна — д.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной микробиологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; в.н.с. научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова, e-mail: olgakalinina@mail.ru;

Знойко Ольга Олеговна — д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова Минздрава России, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1, e-mail: olgaznoyko@yandex.ru;

Беляков Николай Алексеевич — академик РАН, зав. кафедрой социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова; главный научный сотрудник Института экспериментальной медицины; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира 14;

Жебрун Анатолий Борисович — член-корреспондент РАН, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира 14.