

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МУТАЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ

¹Д. Э. Рейнгардт, ¹Ю. В. Останкова*, ¹Л. В. Лялина, ¹Е. В. Ануфриева, ²А. В. Семенов, ¹Арег А. Тотолян

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

²Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Екатеринбург, Россия

Цель: оценка распространенности мутаций лекарственной устойчивости вируса гепатита С среди пациентов с рецидивом заболевания на терапии препаратами прямого противовирусного действия.

Материалы и методы. Материалом исследования служил 31 образец плазмы крови от пациентов с хроническим гепатитом С с рецидивом заболевания на терапии препаратами прямого противовирусного действия. Образцы обследовали на наличие РНК ВГС. В случае выявления РНК ВГС осуществляли амплификацию с использованием комплекта праймеров, совместно фланкирующих гены NS3, NS5A, NS5B. После секвенирования нуклеотидных последовательностей указанных генов определяли субтип вируса и выявляли мутации лекарственной устойчивости.

Результаты и их обсуждение. Возраст пациентов варьировал от 33 до 62 лет и составил в среднем $45,8 \pm 8,38$ года. Количество мужчин в группе преобладало по сравнению с женщинами — 21 (67%) и 10 (33%) соответственно. Результаты определения вирусной нагрузки варьировали от $3,1 \times 10^3$ до $4,2 \times 10^7$ МЕ/мл. Распределение генотипов ВГС в группе было следующим: 1a — 26% (n=8), 1b — 29% (n=9), 3a — 45% (n=14). Нуклеотидная последовательность участков NS3, NS5A, NS5B определена во всех образцах. Мутации, ассоциированные с лекарственной устойчивостью, были обнаружены в 87% случаев (n=27). Все выявленные мутации приводили к устойчивости вируса по крайней мере в отношении одного препарата, входящего в состав текущей схемы терапии пациента. У одного пациента были найдены аминокислотные замены сразу в трех регионах, что привело к возникновению устойчивости сразу к двум препаратам в схеме.

Заключение. Проведение предварительного обследования пациентов, направленного на выявление мутаций лекарственной устойчивости к препаратам прямого противовирусного действия, способно повлиять на эффективность планируемого лечения и выбор оптимальной схемы терапии.

Ключевые слова: вирус гепатита С, препараты прямого противовирусного действия (ПППД), лекарственная устойчивость, генотипы, мутации, молекулярная диагностика

*Контакт: Останкова Юлия Владимировна, shenna1@yandex.ru

DISTRIBUTION OF HEPATITIS C VIRUS DRUG RESISTANCE MUTATIONS AMONG PATIENTS WITH RECURRENCE OF THE DISEASE DURING THERAPY WITH DIRECT ANTIVIRAL DRUGS

¹D. E. Reingardt, ¹Yu. V. Ostankova*, ¹L. V. Lyalina, ²A. V. Semenov, ¹Areg A. Totolian

¹St. Petersburg Pasteur Research Institute, St. Petersburg, Russia

²State Scientific Center of Virology and Biotechnology «Vector», Ekaterinburg, Russia

The aim of the study was to identify the prevalence of drug resistance mutations in the hepatitis C virus among patients with relapse of the disease on therapy with direct antiviral drugs.

Materials and methods. The study material included 31 blood plasma samples from patients with chronic hepatitis C with relapse of the disease on therapy with direct antiviral drugs. Samples were screened for the presence of HCV RNA. In case of detection of HCV RNA, amplification was carried out using a set of primers jointly flanking the NS3, NS5A, NS5B genes. After sequencing the nucleotide sequences of these genes, the subtype of the virus was determined and drug resistance mutations were identified.

Results and discussion. The age of the patients ranged from 33 to 62 and averaged 45.8 ± 8.38 years. The number of men in the group prevailed compared to women — 21 (67%) and 10 (33%), respectively. Viral load determination results ranged from 3.1×10^3 to 4.2×10^7 IU/ml. The distribution of genotypes was as follows: 1a — 26% (n=8), 1b — 29% (n=9), 3a — 45% (n=14). The nucleotide sequence of the NS3, NS5A, NS5B regions was determined in all samples. Mutations associated with drug resistance were detected in 87% (n=27). In all identified cases, the mutations resulted in viral resistance to at least one drug included in the patient's current treatment regimen. In one patient, amino acid substitutions were found in three regions at once, which led to the emergence of resistance to two drugs in the regimen.

Conclusion. Conducting a preliminary examination of patients to identify mutations of drug resistance to direct antiviral drugs can affect the effectiveness of the planned treatment and the choice of the optimal regimen.

Keywords: hepatitis C virus, direct acting antivirals (DAAs), drug resistance, genotypes, mutations, molecular diagnostics

*Contact: Ostankova Yulia Vladimirovna, shenna1@yandex.ru

© Рейнгардт Д.Э. и соавт., 2023 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Рейнгардт Д.Э., Останкова Ю.В., Лялина Л.В., Ануфриева Е.В., Семенов А.В., Тотолян Арег А. Распространенность мутаций лекарственной устойчивости вируса гепатита С среди пациентов с рецидивом заболевания на терапии препаратами прямого противовирусного действия // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 4. С. 86–93, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-4-86-93>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Reingardt D.E., Ostankova Yu.V., Lyalina L.V., Semenov A.V., Totolian Areg A. Distribution of hepatitis C virus drug resistance mutations among patients with recurrence of the disease during therapy with direct antiviral drugs // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 4. P. 86–93, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-4-86-93>.

Введение. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС), является основной причиной развития хронического гепатита С (ХГС) и продолжает оставаться глобальной проблемой мирового здравоохранения [1]. По оценкам ВОЗ, к началу 2023 года более 50 млн человек являлись носителями ВГС инфекции, в то же время ежегодный прирост заболеваемости составляет 1,75 млн человек, а распространенность варьирует в зависимости от географического региона [2]. К наиболее частым осложнениям ХГС относятся цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), способные в конечном счете привести к инвалидизации и преждевременной смерти пациентов [3].

Различают 8 генотипов и более 90 субтипов ВГС, который характеризуется самой высокой генетической изменчивостью среди вирусных гепатитов. [4]. Некоторые геноварианты равномерно распространены в мире, а циркуляция других типична для определенных регионов: в России наиболее распространены субтипы вируса 1b — 48,9%, 3a — 39,6%, 1a — 3,7% [5].

Длительное время стандартом лечения ВГС инфекции являлась терапия пегилированными интерферонами в сочетании с рибавирином,

несмотря на ее очевидные серьезные недостатки: малый процент достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) в отношении ВГС первого генотипа (55%) и серьезные побочные эффекты, часто приводящие к плохой переносимости и появлению противопоказаний к терапии [6, 7].

Более глубокое изучение ВГС позволило разработать противовирусные препараты прямого действия (ПППД), нацеленные на ключевые неструктурные белки вируса (NS5A, NS5B и NS3), участвующие в важнейших этапах жизненного цикла ВГС [8]. Это позволило повысить терапевтическую эффективность (устойчивый вирусологический ответ (УВО) >90%), снизить частоту возникновения побочных эффектов, существенно упростить и сократить продолжительность приема препаратов [9, 10]. Достижение адекватного терапевтического эффекта в отношении ВГС генотипа 1 значительно улучшилось, в то время как генотип 3, напротив, стал маркером сложного излечения пациентов с ХГС [11]. Кроме того, 3 генотип ВГС ассоциируется с предрасположенностью к прогрессированию цирроза, фиброза печени и ГЦК, что связано с самыми низкими показателями достижения УВО [12]. Для РФ это особенно актуально, так как

у пациентов и с моноинфекцией, и в сочетании с ВИЧ-инфекцией ВГС генотипа 3 встречается достаточно часто [13].

Несмотря на появление новой терапии, полная элиминация вируса не всегда возможна, что проявляется рецидивом заболевания (появление определяемой вирусной нагрузки на фоне терапии). В 95% случаев это ассоциировано с понятием лекарственной устойчивости [14]. Из-за высокой скорости репликации, низкой точности РНК-полимеразы ВГС и избирательного давления со стороны иммунной системы и медикаментозного лечения в организме хозяина одновременно сосуществует множество вариантов вируса, определяемых как квазивиды [15]. Некоторые из этих вариантов могут иметь в целевых регионах генома вируса аминокислотные замены (мутации), которые, изменяя конформацию сайта связывания лекарственного средства, вызывают устойчивость вируса к терапии [16]. Более того, мутации лекарственной устойчивости (МЛУ) могут быть обнаружены и у пациентов, ранее не получавших лечения [17]. Данная проблема актуальна не только в разрезе ограничения достижения результата терапии в виде полного подавления вирусной репликации, но и в предотвращении возможной передачи инфекции с уже устойчивым вариантом вируса.

Целью работы была оценка распространенности мутаций лекарственной устойчивости ВГС среди пациентов с рецидивом заболевания на терапии ПППД.

Материалы и методы. В работе были использованы образцы от 31 пациента с ХГС с рецидивом заболевания на терапии. На первом этапе анализа экстрагировали тотальный препарат НК из плазмы крови с использованием набора реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» (ФБНУ «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора) и определяли вирусную нагрузку и генотип вируса с помощью наборов реагентов «АмплиСенс HCV-монитор-FL» и «АмплиСенс HCV-генотип-FL» (ФБНУ «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора), соответственно, согласно инструкции производителя. В случае достаточной вирусной нагрузки осуществляли постановку обратной транскрипции РНК из тотального препарата НК с использованием набора реагентов для получения кДНК на матрице РНК «РЕВЕРТА-Л» (ФБНУ «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора).

Специфические праймеры для каждого генотипа были использованы для получения последователь-

ностей трех участков вируса, мутации в которых связаны с устойчивостью — NS3, NS5A, NS5B. Продукты амплификации очищали и оценивали длину и концентрацию фрагментов. Определение нуклеотидных последовательностей проводили с помощью генетического анализатора ABI Prism 3500 («Applied Biosystems», США), согласно инструкции производителя. Первичный анализ полученных консенсусных нуклеотидных последовательностей проводили с помощью программы NCBI Blast в сравнении с нуклеотидными последовательностями, представленными в международной базе данных GenBank. Фрагменты регионов NS3, NS5A, NS5B оценивали на наличие нуклеотидных замен, приводящих к лекарственной устойчивости, с помощью программы Geno2pheno [resistance] 3.4 [18].

Статистическую обработку данных производили с помощью пакета программ MS Excel, Prism 9.5.1 (GraphPad Software Inc.). При оценке статистической погрешности использовали «точный» интервал Клоппера–Пирсона. Результаты представлены с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты. Возраст пациентов варьировал от 33 до 62 и составил в среднем $45,8 \pm 8,38$ года. Количество мужчин в группе преобладало по сравнению с женщинами — 21 (67%) и 10 (33%), соответственно. Схемы терапии и рецидив (неделя, на которой была определена вирусная нагрузка) представлены в табл. 1.

Рецидив инфекции в виде обнаружения вируса в крови у пациентов на 12-й неделе лечения препаратами преобладал у пациентов, у которых РНК ВГС была обнаружена позже — на 24-й неделе, что может свидетельствовать о возможности заражения этих пациентов штаммами вируса с аминокислотными заменами, ассоциированными с лекарственной устойчивостью, до начала терапии.

Результаты определения вирусной нагрузки варьировали от $3,1 \times 10^3$ до $4,2 \times 10^7$ МЕ/мл. Распределение генотипов ВГС было следующим: 1a — 26% (95% ДИ 11,86–44,61%), 1b — 29% (95% ДИ 14,22–48,04%), 3a — 45% (95% ДИ 27,32–63,97%).

Нуклеотидная последовательность участков NS3, NS5A, NS5B определена во всех образцах. Нуклеотидные последовательности фрагментов геномов ВГС депонированы в международную базу данных GenBank: последовательности гена NS5B всех изолятов (n=31) под номерами OR902064-

Таблица 1
Схемы терапии и возникновение рецидива (неделя)Table 1
Treatment regimens and occurrence of relapse (week)

Пациент	Схема терапии	Рецидив, неделя
1	СОФ+ДАК	12-я
2	СОФ+ДАК	12-я
3	СОФ+ДАК	12-я
4	СОФ+ДАК	12-я
5	СОФ+ДАК	24-я
6	СОФ+ЛЕД	24-я
7	СОФ+ДАК	24-я
8	СОФ+ДАК	12-я
9	СОФ+ДАК	24-я
10	ГРА+ЭЛБ	12-я
11	СОФ+ДАК	24-я
12	СОФ+ВЕЛ	12-я
13	СОФ+ЛЕД	24-я
14	СОФ+ДАК	24-я
15	СОФ+ДАК	12-я
16	СОФ+ВЕЛ	12-я
17	СОФ+ДАК	24-я
18	ГЛЕ+ПБВ	12-я
19	СОФ+ВЕЛ	24-я
20	СОФ+ЛЕД	12-я
21	СОФ+ДАК	12-я
22	ГРА+ЭЛБ	24-я
23	ГЛЕ+ПБВ	12-я
24	СОФ+ЛЕД	24-я
25	ГРА+ЭЛБ	12-я
26	СОФ+ДАК	12-я
27	СОФ+ДАК	12-я
28	СОФ+ДАК	24-я
29	СОФ+ДАК	12-я
30	СОФ+ДАК	24-я
31	СОФ+ДАК	12-я

Примечание: ДАК — даклатасвир; ГЛЕ — глекапревир;
ГРА — гразопревир; ЛЕД — ледипасвир; ПБВ — пибрентас-
вир; СОФ — софосбувир; ЭЛБ — элбасвир.

OR902094, последовательности гена NS5A наиболее гетерогенных в указанном регионе изолятов (n=12) под номерами OR917708-OR917719, фрагменты последовательности гена NS3 наиболее гетерогенных в указанном регионе изолятов (n=10) под номерами OR917731-OR917740. Мутации, ассоциированные с лекарственной устойчивостью, были обнаружены в 87% (95% ДИ 70,17–96,37%). Отсутствие мутаций резистентности в 4 случаях, предположительно, может быть связано с отсутствием приверженности пациентов

к терапии, назначением неверной схемы лечения либо реинфицированием другим штаммом вируса во время терапии. Значимые аминокислотные замены и субтипы вирусов в обследуемой группе представлены в табл. 2.

Во всех выявленных случаях мутации приводили к устойчивости вируса по крайней мере к одному препарату, входящему в состав текущей схемы терапии пациента. У одного пациента были найдены аминокислотные замены сразу в трех регионах, что привело к возникновению устойчивости в отношении сразу двух препаратов в схеме. В нескольких случаях помимо МЛУ к одному или нескольким препаратам, которые на момент терапии принимал пациент, были найдены мутации, ассоциированные с резистентностью к другим ингибиторам. Данные представлены в табл. 3.

Наличие таких замен в перспективе может привести к отсутствию ответа на последующие схемы терапии, в которых могут содержаться данные препараты.

Обращает на себя внимание высокая встречаемость в выборке аминокислотной замены Y93H в регионе NS5A. Важно отметить, что данная мутация способна сохраняться в виде минорных штаммов даже после отмены препаратов, что может способствовать передаче устойчивых вариантов вируса и приводить к отсутствию успеха терапии [19].

У одного из пациентов была обнаружена аминокислотная замена Q309R, ассоциированная с резистентностью к рибавирину [20]. В некоторых регионах как в России, так и во всем мире, прямая противовирусная терапия недоступна из-за высокой стоимости. По этой причине все еще существуют и в настоящее время применяются схемы лечения интерферон + рибавирин. Таким образом, важно своевременное выявление мутаций, связанных как с устойчивостью к ПППД, так и с устойчивостью к рибавирину.

Наличие аминокислотной замены L153I не является очевидной причиной снижения чувствительности или устойчивости вируса к ингибиторам протеазы NS3. Тем не менее имеются работы, оценивающие эту мутацию как причину чувствительности вируса к препаратам этой группы, и в частности к боцепревиру [21]. Такая замена была обнаружена у одного из пациентов нашего исследования.

На данный момент известны не все нуклеотидные замены, приводящие к устойчивости к определенным группам препаратов. Информация о МЛУ неуклонно растет, пополняя список значимых

Выявленные мутации резистентности вируса гепатита С

Таблица 2

Table 2

Identified HCV resistance mutations									
Образец	Генотип	Схема терапии	Мутации лекарственной устойчивости			Устойчивость к препарату			
			NS3	NS5A	NS5B				
HCV_rd_1	1b	СОФ+ДАК	Y56F	Y93H	L159F	Даклатасвир			
HCV_rd_2	1b	СОФ+ДАК		L31M, Y93H		Даклатасвир			
HCV_rd_3	1b	СОФ+ДАК		Y93H		Даклатасвир			
HCV_rd_4	1b	СОФ+ДАК		L31V		Софосбувир, Даклатасвир			
HCV_rd_5	3a	СОФ+ДАК	Q80K	Y93H	L159F	Даклатасвир			
HCV_rd_6	1a	СОФ+ЛЕД		Q30G		Даклатасвир			
HCV_rd_7	3a	СОФ+ДАК		Q30K, A62S		Даклатасвир			
HCV_rd_8	1a	СОФ+ДАК		Q30K		Даклатасвир			
HCV_rd_9	3a	СОФ+ДАК	A156G	L31V, P58S, Y93H	L159F	Софосбувир			
HCV_rd_10	1b	ГРА+ЭЛБ	Элбасвир						
HCV_rd_11	3a	СОФ+ДАК	Y93H	Даклатасвир					
HCV_rd_12	3a	СОФ+ВЕЛ	Q30K	Велпатасвир					
HCV_rd_13	1a	СОФ+ЛЕД	Q80K	Q30G	S282T	Софосбувир			
HCV_rd_14	3a	СОФ+ДАК	A156G	Y93H	C316N	Даклатасвир			
HCV_rd_15	1b	ГРА+ЭЛБ		L31M, Y93H		Элбасвир			
HCV_rd_16	3a	СОФ+ВЕЛ		Q30K		Даклатасвир			
HCV_rd_17	1a	СОФ+ДАК		Q30K		Даклатасвир			
HCV_rd_18	3a	ГЛЕ+ПБВ	A156G	Q30K		Глекапревир			
HCV_rd_19	3a	СОФ+ВЕЛ				Софосбувир			
HCV_rd_20	1a	СОФ+ЛЕД				Ледипасвир			
HCV_rd_21	3a	СОФ+ДАК		Y93H	L159F	Даклатасвир			
HCV_rd_22	1b	ГРА+ЭЛБ	L31V	Элбасвир					
HCV_rd_23	3a	ГЛЕ+ПБВ	Y93H			Глекапревир			
HCV_rd_24	1a	СОФ+ЛЕД				Ледипасвир			
HCV_rd_25	1a	СОФ+ДАК				Даклатасвир			
HCV_rd_26	1b	СОФ+ДАК				A156G			Даклатасвир
HCV_rd_27	3a	СОФ+ДАК							Даклатасвир

замен. Таким образом, возможно, что не все полиморфные варианты являются минорными и не приводят к будущей резистентности вируса под влиянием терапии или по другим причинам.

В нашем исследовании штаммы ВГС, в которых были обнаружены мутации устойчивости, относились к генотипу 3a. Как упоминалось выше, вирус этого генотипа ассоциирован с более сложным

Мутации, ассоциированные с лекарственной устойчивостью к препаратам, не входящим в текущую схему терапии

Таблица 3

Table 3

Mutations associated with drug resistance to drugs not included in the current treatment regimen				
Образец	Мутация	Генотип	Регион	Резистентность к препаратам, не входящим в текущую схему терапии
HCV_rd_4	Y56F	1b	NS3	Гразопревир
HCV_rd_6, HCV_rd_13	Q80K	1b	NS3	Симепревир, Воксилепревир
HCV_rd_9	A156G	3a	NS3	Глекапревир
HCV_rd_7, HCV_rd_12, HCV_rd_16, HCV_rd_19	Q30K	3a	NS5A	Пибрентасвир
HCV_rd_22	L159F	1b	NS5B	Софосбувир
HCV_rd_6, HCV_rd_13	Q30G	1a	NS5A	Элбасвир

ведением таких пациентов в связи с низким уровнем УВО. В то же время субтип 3a является одним из самых распространенных на территории РФ, что делает подобные исследования крайне важными.

В аналогичном исследовании относительно группы пациентов с ХГС без предшествующей терапии ПППД в России доля пациентов с мутациями первичной резистентности составила 11,9% [22]. В сравнении с нашей группой можно утверждать, что, несмотря на появление новых препаратов, существует проблема лекарственной устойчивости, которая продолжает набирать обороты.

Группа авторов из Италии исследовали 50 пациентов с неэффективностью терапии ПППД на предмет наличия МЛУ. Присутствие мутаций резистентности хотя бы в одном регионе были обнаружены в 60% случаев. Распределение генотипов среди устойчивых штаммов было следующим: 1a — 26,7%, 1b — 46,6%, 3a — 26,7% [23]. Как и в нашем исследовании, обращало на себя внимание преобладание мутации Y93H в регионе NS5A среди ВГС генотипов 1b и 3a. Большинство пациентов получали 3D-терапию и схему Софосбувир + Даклатасвир, которые отличаются высоким генетическим барьером в отношении МЛУ [24], однако результат свидетельствует о том, что тестирование на резистентность необходимо даже перед назначением таких препаратов.

Заключение. При использовании препаратов с прямым противовирусным действием кардинально изменились результаты лечения больных с ХГС, тем не менее существуют обстоятельства, которые в той или иной степени могут привести к неэффективности терапии. Возможность наличия мутаций резистентности у пациентов существенно снижает уверенность в успехе терапии. В настоящем исследовании у 87% пациентов с рецидивом заболевания выявлены мутации лекарственной устойчивости вируса к ПППД, которые привели к вирусологическому прорыву во время терапии.

Эпидемиологический анализ данных передачи ВГС также играет важную роль в связи возможностью передачи резистентных штаммов вируса среди популяции. Благодаря информации о таких штаммах возможно отслеживание источника инфекции и предотвращение дальнейшего его распространения.

Анализ на выявление МЛУ ВГС к ПППД предоставит возможность решить эти проблемы. Во-первых, предварительное обследование перед назначением терапии позволит выбрать оптимальную схему лечения. Во-вторых, во время терапии или рецидива с помощью данного анализа возможно определение наличия мутации резистентности, которые могли привести к неэффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. Hepatitis C. Key facts. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> Access date: 15.11.2023.
2. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016–2021: towards ending viral hepatitis. 2016. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>. Access date: 13.11.2023.
3. Bertino G., Ardiri A., Proiti M., Rigano G., Frazzetto E., Demma S., Ruggeri M., Scuderi L., Malaguarnera G., Bertino N., Rapisarda V., Di Carlo I., Toro A., Salomone F., Malaguarnera M., Bertino E., Malaguarnera M. Chronic hepatitis C: This and the new era of treatment // *World J. Hepatol.* 2016. Vol. 8, No. 2. P. 92–106. doi: 10.4254/wjh.v8.i2.92.
4. Jia Y., Yue W., Gao Q., Tao R., Zhang Y., Fu X. et al. Characterization of a novel hepatitis c subtype, 6xj, and its consequences for direct-acting antiviral treatment in yunnan, China // *Microbiol. Spectr.* 2021. Vol. 9, No. 1. P. e0029721. doi: 10.1128/Spectrum.00297-21.
5. Хорькова Е.В., Лялина Л.В., Микаилова О.М., Ковеленов А.Ю., Останкова Ю.В., Валутите Д.Э., Стасишкис Т.А., Цветков В.В., Новак К.Е., Ришняк О.Ю., Крицкая И.В., Буц Л.В., Тягунов Д.С. Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за хроническими вирусными гепатитами В, С, D и гепатоцеллюлярной карциномой на региональном уровне. Здоровье населения и среда обитания // *ЗНУСО.* 2021. Т. 29, № 8. С. 76–84. [Khorkova E.V., Lyalina L.V., Mikailova O.M., Kovelonov A.Yu., Ostankova Yu.V., Valutite D.E., Stasishkis T.A., Tsvetkov V.V., Novak K.E., Rishnyak O.Yu., Kritskaya I.V., Buts L.V., Tyagunov D.S. Current Issues of Epidemiological Surveillance of Chronic Viral Hepatitis B, C, D and Hepatocellular Carcinoma at the Regional Level. *Public Health and Life Environment — PH&LE.* 2021. Vol. 29, No. 8, pp. 76–84 (In Russ.)]. doi: 10.35627/2219-5238/2021-29-8-76-84.
6. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R., Smith C., Marinos G., Gonçalves F.L. Jr, Häussinger D., Diago M., Carosi G., Dhumeaux D., Craxi A., Lin A., Hoffman J., Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *N Engl J Med.* 2002. Vol. 347(13. P. 975–982. doi: 10.1056/NEJMoa020047.

7. Davoodi L., Masoum B., Moosazadeh M., Jafarpour H., Haghshenas M.R., Mousavi T. Psychiatric side effects of pegylated interferon- and ribavirin therapy in Iranian patients with chronic hepatitis C: A meta-analysis // *Exp. Ther. Med.* 2018. Vol. 16, No. 2. P. 971–978. doi: 10.3892/etm.2018.6255.
8. Soriano V., Vispo E., Poveda E., Labarga P., Martin-Carbonero L., Fernandez-Montero J.V., Barreiro P. Directly acting antivirals against hepatitis C virus // *J. Antimicrob. Chemother.* 2011. Vol. 66, No. 8. P. 1673–1686. doi: 10.1093/jac/dkr215.
9. Aghemo A., De Francesco R. New horizons in hepatitis C antiviral therapy with direct-acting antivirals // *Hepatology*. 2013. Vol. 58, No. 1. P. 428–438.
10. Milani A., Basimi P., Agi E., Bolhassani A. Pharmaceutical Approaches for Treatment of Hepatitis C virus // *Curr. Pharm. Des.* 2020. Vol. 26, No. 34. P. 4304–4314. doi: 10.2174/1381612826666200509233215.
11. Simmonds P. The origin of hepatitis C virus // *Curr. Top. Microbiol Immunol.* 2013. Vol. 369. P. 1–15. doi: 10.1007/978-3-642-27340-7_1.
12. Kanwal F., Kramer J.R., Ilyas J., Duan Z., El-Serag H.B. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV // *Hepatology*. 2014. Vol. 60, No. 1. P. 98–105. doi: 10.1002/hep.27095.
13. Останкова Ю.В., Валутите Д.Э., Зуева Е.Б., Серикова Е.Н., Щемелев А.Н., Boumbaly S., Balde T.A., Семенов А.В. Первичные мутации лекарственной устойчивости вируса гепатита С у пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020. № 3. С. 97–105. [Ostankova Yu.V., Valutite D.E., Zueva E.B., Serikova E.N., Shchemelev A.N., Boumbaly S., Balde T.A., Semenov A.V. Primary HCV Drug Resistance Mutations in Patients with Newly Diagnosed HIV Infection. *Problems of Particularly Dangerous Infections*, 2020, No. 3, pp. 97–105 (In Russ.)]. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-97-105.
14. Кичатова В.С., Кюрегян К.К. Современный взгляд на резистентность к препаратам прямого противовирусного действия при лечении вирусного гепатита С // *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2019. Т. 8, № 2. С. 64–71. [Kichatova V.S., Kyuregyan K.K. Modern view on resistance to direct antiviral drugs in the treatment of viral hepatitis C. *Infectious diseases: News. Opinions. Education*, 2019, Vol. 8, No. 2, pp. 64–71 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2305-3496-2019-12009.
15. Jackowiak P., Kuls K., Budzko L., Mania A., Figlerowicz M., Figlerowicz M. Phylogeny and molecular evolution of the hepatitis C virus // *Infect. Genet. Evol.* 2014. Vol. 21. P. 67–82. doi: 10.1016/j.meegid.2013.10.021.
16. Ploss A., Dubuisson J. New advances in the molecular biology of hepatitis C virus infection: towards the identification of new treatment targets // *Gut*. 2012. Vol. 61, No. 1. P. 25–35. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302048.
17. Von Massow G.G., Garcia-Cehic D., Gregori J. Whole-genome characterization and resistance-associated substitutions in a new HCV genotype 1 subtype // *Infection and drug resistance*. 2019. Vol. 12, No. 1. P. 947–955. doi: 10.2147/IDR.S195441.
18. Kalaghatgi P., Sikorski A.M., Knops E., Rupp D., Sierra S., Heger E., Neumann-Fraune M., Beggel B., Walker A., Timm J., Walter H., Obermeier M., Kaiser R., Bartenschlager R., Lengauer T. Geno2pheno[HCV] — A Web-based Interpretation System to Support Hepatitis C Treatment Decisions in the Era of Direct-Acting Antiviral Agents // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, No. 5. P. e0155869. doi: 10.1371/journal.pone.0155869.
19. Nitta S., Asahina Ya., Matsuda M., Yamada N., Sugiyama R., Masaki T. Effects of Resistance-Associated NS5A Mutations in Hepatitis C Virus on Viral Production and Susceptibility to Antiviral Reagents // *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6. P. 34652. doi: https://doi.org/10.1038/srep34652.
20. Asahina Y., Izumi N., Enomoto N., Uchihara M., Kurosaki M., Onuki Y., Nishimura Y., Ueda K., Tsuchiya K., Nakanishi H. Mutagenic effects of ribavirin and response to interferon/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C // *J. Hepatol.* 2005. Vol. 43. P. 623–629. doi: 10.1016/j.jhep.2005.05.032.
21. De Moraes L.N., Tommasini Grotto R.M., Valente G.T., de Carvalho Sampaio H., Magro A.J., Fogaça L., Wolf I.R., Perahia D., Silva G.F., Simões R.P. A novel molecular mechanism to explain mutations of the HCV protease associated with resistance against covalently bound inhibitors // *Virus Research*. 2019. Vol. 274, No. 1. P. 168–172. doi: 10.1016/j.virusres.2019.197778.
22. Valutite D., Ostankova Y., Semenov A., Lyalina L., Totolian A. Distribution of Primary Resistance Mutations in Saint Petersburg in Patients with Chronic Hepatitis C // *Diagnostics*. 2022. Vol. 12, No. 5. P. 1054–1067. doi: 10.3390/diagnostics12051054.
23. Di Stefano M., Faleo G., Mohamed A.M.F., Morella S., Bruno S.R., Tundo P., Fiore J.R., Santantonio T.A. Resistance Associated Mutations in HCV Patients Failing DAA Treatment // *New Microbiologia*. 2023. Vol. 44, No. 1. P. 12–18.
24. Sarrazin C. Treatment failure with DAA therapy: importance of resistance // *J. Hepatol.* 2021. Vol. 74. P. 1472–1482. doi: 10.1016/j.jhep.2021.03.004.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 27.11.2023 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — Ю. В. Останкова, Л. В. Лялина, А. В. Семенов, Арег А. Тоголян. Вклад в сбор данных — Д. Э. Рейнгардт, Ю. В. Останкова, Е. В. Ануфриева. Вклад в анализ данных и выводы — Д. Э. Рейнгардт, Ю. В. Останкова, Л. В. Лялина, А. В. Семенов. Вклад в подготовку рукописи — Д. Э. Рейнгардт, Ю. В. Останкова, Л. В. Лялина, Арег А. Тоголян.

Сведения об авторах:

Рейнгардт Диана Эдуардовна — врач клинической лабораторной диагностики отделения ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: dianavalutite008@gmail.com; ORCID 0000-0002-0931-102X;

Останкова Юлия Владимировна — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: shenna1@yandex.ru; ORCID 0000-0003-2270-8897;

Лялина Людмила Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: lyalina@pasteurorg.ru; ORCID 0000-0001-9921-3505;

Ануфриева Екатерина Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: kate.an21@yandex.ru; ORCID 0009-0002-1882-529X;

Семенов Александр Владимирович — доктор биологических наук, директор Екатеринбургского научно-исследовательского института вирусных инфекций федерального бюджетного учреждения науки «Научный центр вирусологии и биотехнологии „Вектор”» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 620030, Екатеринбург, ул. Летняя, д. 23; e-mail: alexvsemenov@yahoo.com; ORCID 0000-0003-3223-8219;

Тотolian Арег Артемович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; заведующий кафедрой иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, e-mail: totolian@pasteurorg.ru; ORCID 0000-0003-4571-8799.