

Эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С, инфицированных вирусами гепатита С рекомбинантных вариантов

Н.Д. ЮШУК¹, О.О. ЗНОЙКО¹, К.Р. ДУДИНА¹, А.Н. КОЗИНА¹, О.В. КАЛИНИНА²

¹ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В обзоре представлены данные литературы об эффективности лечения больных хроническим гепатитом С, инфицированных вирусами гепатита С (HCV) рекомбинантных вариантов, с применением различных схем противовирусной терапии. Низкая эффективность терапии пегилированными интерферонами (ПЕГ ИФН) с рибавирином (РИБ) и софосбурином + с рибавирином у этой больных группы (достижение устойчивого вирусологического ответа в 22 и 30,7% случаев соответственно) по сравнению с эффективностью (87—97 и 83—97% соответственно) лечения у больных, инфицированных HCV 2-го генотипа, не позволяет применять у таких пациентов схемы лечения, рекомендованные EASL (2015 г.) для 2-го генотипа HCV. В связи с этим необходимо включение в клиническую лабораторную практику обязательного определения подтипов всех изолятов 2-го генотипа на основе анализа фрагмента NS5B области генома, что позволит успешно выявлять рекомбинантные формы HCV и повысит эффективность противовирусной терапии.

Ключевые слова: рекомбинантные варианты вируса гепатита С, *RF2k/1b*, хронический гепатит С, противовирусная терапия, секвенирование NS5B.

The efficiency of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C infected with hepatitis C virus recombinants

N.D. YUSHCHUK¹, O.O. ZNOYKO¹, K.R. DUDINA¹, A.N. KOZINA¹, O.V. KALININA²

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Pasteur Saint Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint Petersburg, Russia

The review gives the data available in the literature on the efficiency of treatment in patients with chronic hepatitis C infected with hepatitis C virus (HCV) recombinants, by applying various antiviral therapy regimens. The low efficiency of treatment with pegylated interferons (PEG IFN) + ribavirin (RIB) and sofosbuvir (SOF) + RIB in this patient group (a sustained virologic response was achieved in 22 and 30.7%, respectively) compared with the efficiency of treatment (87—97 and 83—97%, respectively) in patients infected with HCV genotype 2 does not allow the 2015 EASL HCV genotype 2 treatment regimens to be used in such patients. In this connection, subtyping genotype 2 isolates by NS5B sequencing should be introduced into clinical laboratory practice to successfully detect recombinant HCVs and to enhance the efficiency of antiviral therapy.

Keywords: hepatitis C virus recombinants, *RF2k/1b*, chronic hepatitis C, antiviral therapy, NS5B sequencing.

ВГС — вирусный гепатит С
ПВТ — противовирусная терапия
ПЕГ ИФН — пегилированный интерферон
ПИН — потребители инъекционных наркотиков
ПППД — препараты прямого противовирусного действия

РИБ — рибавирин
УВО — устойчивый вирусологический ответ
ХГС — хронический гепатит С
HCV — вирус гепатита С

Отсутствие вакцины против вирусного гепатита С (ВГС), высокий процент формирования хронического гепатита после перенесенной острой инфекции и развитие тяжелых заболеваний в исходе хронического гепатита С (ХГС) у 30% больных [1], нуждающихся в трансплантации печени, являются причинами, по которым ВГС относится к социально значимым заболеваниям [2—4]. Снизить социально экономическое бремя ХГС может только широкое внедрение высокоэффективной противовирусной терапии — ПВТ (90—100% успешно вылеченных больных). Радикальное снижение заболеваемости ВГС — задача, которую ставят сейчас перед собой как большинство экономически развитых стран мира, так и развивающиеся страны [5, 6].

Геном вируса гепатита С (HCV) представлен (+)-цепью РНК, которая кодирует полипротеин (3011—3033 аминокислотных остатков), состоящий из 10 белков: core, E1, E2, p7, NS2,

NS3, NS4A, NS4b, NS5A, NS5B [7]. Современная классификация ВГС 2014 г. включает 7 генотипов, более 88 подтипов и 9 межгенотипных рекомбинантных форм [8]. Между тем в 2015 г. идентифицировано еще 7 новых рекомбинантных вариантов [9].

Механизм рекомбинации может приводить к образованию вариантов вируса с абсолютно новыми фенотипическим свойствами за счет комбинации различных «родительских» генов в геноме потомства. Отличительной особенностью всех известных природных межгенотипных рекомбинантов является принадлежность их области 5'UTR ко 2-му генотипу до рекомбинационного сайта, расположенному всегда в регионе NS2/NS3 генома, что затрудняет их идентификацию в клинической лабораторной практике при использовании коммерческих тест-систем для генотипирования ВГС, основанных только на области 5'UTR/core генома. После рекомбинационного сайта область генома боль-

шинства рекомбинантных вариантов принадлежит к эпидемическим подтипам 1a и 1b, имеющим глобальное распространение по всему миру.

В настоящее время широкое распространение получил только рекомбинант RF2k/1b, выявленный впервые в 2002 г., изоляты которого выделены от различных групп пациентов всех возрастных категорий в разных регионах мира: России, Грузии, Белоруссии, Эстонии, Узбекистане, Азербайджане, Швеции, Ирландии, Голландии, Франции, Кипре, Канаде, США, Испании, Бельгии [9–15].

Период формирования рекомбинанта RF2k/1b ограничен 1923–1956 гг. [16]. С учетом эпидемиологических данных, исторических событий XX века, результатов моделирования развития глобальной эпидемии подтипа 1b становится очевидным, что рекомбинационное событие произошло на территории стран бывшего Советского Союза, где этот рекомбинант и получил наибольшее распространение [14]. По данным М. Karchava [17], установлено, что доля рекомбинантного варианта в структуре популяции HCV, циркулирующей на территории Грузии, достигает 20,8%, а в структуре популяции 2-го генотипа — 76%.

В последние годы все больше внимания уделяется идентификации природных рекомбинантных вариантов HCV в структуре популяции 2-го генотипа вируса. Это связано с тем, что накапливаются клинические данные, подтверждающие предположение исследователей о том, что эти варианты будут трудно поддаваться терапии, поскольку имеют особую геномную структуру, определяющую эффективность лечения пегилированными интерферонами (ПЕГ ИФН) в сочетании с рибавирином (РИБ) и препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) с учетом того, что конкретные неструктурные белки вируса являются мишенями для противовирусных препаратов этой группы. До настоящего времени 1-й генотип ВГС считался наиболее трудно поддающимся лечению, так как эффективность лечения пациентов этой группы ПЕГ ИФН + РИБ составляет не более 41% [18]. Начиная с 2013–2014 гг., когда были разрешены для клинического применения ПППД (ингибиторы неструктурных белков ВГС — протеазы NS3/4A, NS5A, полимеразы NS5B) в различных комбинациях, инфицирование пациента генотипом 1b ВГС перестало быть препятствием для успешной терапии. Тем не менее даже при наличии большого выбора новых ПППД, которые можно применять в схемах лечения, не содержащих интерферон, генотип/подтипы ВГС по-прежнему являются основным фактором, влияющим на выбор схемы лечения и его результаты. Таким образом, правильная идентификация генотипа ВГС до начала лечения пациента является ключевой составляющей успеха лечения. В силу описанных особенностей межгенотипных рекомбинантов при их поиске (при обследовании пациентов) особое внимание необходимо уделять изолятам, которые на основании структурных генов генотипированы как 2-й генотип, доля которого в структуре генотипов ВГС значительно варьирует в различных регионах мира.

В целом в мировой популяции наибольшее распространение имеет 1-й генотип ВГС (около 46% инфицированных), за ним следует 3-й генотип (22%), 2-й и 4-й генотипы (по 13% каждый из них). Подтип 1b HCV составляет 22% в структуре всех инфицированных на глобальном уровне.

В России 2-й генотип HCV имеет наименьшее распространение — 8,2% по сравнению с долей 1-го и 3-го генотипов (55,7 и 35,1% соответственно) [19]. Учитывая, что по данным анализа эпидемиологических исследований, опубликованных в 2014 г. расчетное число лиц с наличием антител к ВГС в России состав-

ляет 4 326 700, а больных ХГС 3 201 700 [20], то число больных, инфицированных HCV 2-го генотипа, может составлять 262 539.

Как правило, 2-й генотип является, «легким для лечения», так как около 80% пациентов достигают устойчивого вирусологического ответа (УВО) в результате ПВТ с использованием ПЕГ ИФН + РИБ в течение 24 нед, как показали регистрационные исследования этой терапии у больных ХГС, инфицированных HCV данного генотипа [21–23]. Эффективность лечения остается очень высокой даже при проведении укороченного курса терапии 12–16 нед, как показали исследования NORDynamIC и CLEO. Так, по данным исследований, выполненных в последние 3 года, среди пациентов, инфицированных HCV 2-го генотипа, при укороченном курсе терапии УВО достигнут в 87% случаев у пациентов из Финляндии, а у пациентов из Швеции в 97% случаев [24, 25]. Однако при неэффективности лечения больного ХГС, инфицированного HCV 2-го генотипа, как показали исследования последних лет, необходимо исключить инфицирование ВГС рекомбинантного варианта. Имеются единичные сообщения о результатах ПВТ у пациентов, инфицированных рекомбинантным вирусом.

Первые пациенты, у которых идентифицирован рекомбинантный вариант RF2k/1b HCV [10], не получали ПВТ. Затем в Москве в 2001 г. выявлены 2 пациента, эпидемиологически связанные друг с другом (муж и жена), которым проведен курс ПВТ [26]. Оба пациента, инфицированные RF2k/1b (рекомбинантный вариант), получили лечение стандартным интерфероном- α_{2a} в дозе 3 млн ЕД подкожно 3 раза в неделю. Через 3 мес лечения у жены зарегистрирован ранний вирусологический ответ и затем сформировался УВО, однако муж не ответил на терапию. В 2008 г. ему проведена комбинированная терапия: ПЕГ ИФН + РИБ в течение 24 нед. Через 12, 16 и 24 нед лечения уровень вирусемии менее 5 log—7 log не снижался. Учитывая, что образцы сыворотки крови мужа и жены содержали идентичные последовательности РНК ВГС, можно констатировать возможность передачи половым путем рекомбинантного подтипа RF2k/1b.

В 2010 г. у пациента из Франции [27], не достигшего УВО после окончания 24-недельного курса комбинированной терапии ПЕГ ИФН + РИБ, через 3 мес после ее завершения впервые идентифицирован рекомбинантный вариант вируса RF2k/1b, хотя до начала терапии у пациента выделен только изолят ВГС подтипа 3a. Фактически данный пациент инфицирован обоими вариантами ВГС и, возможно, высокий уровень вирусной нагрузки подтипа 3a до начала терапии не позволял идентифицировать оба варианта вируса.

В 2014 г. опубликована работа Л.И. Николаевой и соавт. [28], в которой детально проанализированы клинико-лабораторные характеристики 6 московских пациентов, инфицированных рекомбинантным HCV RF2k/1b, и результаты ПВТ, проводившейся пяти из них. Только 1 (20%) пациент достиг УВО. Кроме того, в 2014 г. появилось сообщение, в котором описывается 1 пациент, эмигрировавший во Францию из Армении, инфицированный RF2k/1b [29], который не ответил на высокоэффективную терапию безинтерфероновым режимом лечения софосбувиром (SOF) и рибавирином, назначенным в соответствии с рекомендациями EASL 2014 г. на 12 нед. При стандартном генотипировании образцов крови этого пациента с использованием коммерческой тест-системы Versant HCV Genotype 2.0 Assay (LiPA) определен генотип 2a/2c (см. таблицу) [30]. Несмотря на достижение этим пациентом быстрого вирусологического ответа, через 4 нед после отмены терапии зафиксирован рецидив. Авторами сообщения впоследствии выявлены еще 9 пациентов, инфицированных RF2k/1b. Из 10 пациентов 6 родились в Грузии, 3 — в Армении и 1 — в Азербайджане.

В 2015 г. появились сразу 3 публикации, описывающие эффективность терапии больных ХГС, инфицированных рекомбинантным HCV [9, 17, 31]. В сообщении S. De Keukeleire [31] отмечено, что до 2012 г. в Бельгии не выявлялись случаи инфициро-

Сведения об авторах:

Юшук Николай Дмитриевич — проф., президент, акад. РАН

Дудина Кристина Рубеновна — д.м.н., доц. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии

Козина Анастасия Николаевна — асп. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии

Калинина Ольга Викторовна — д.б.н., в.н.с. лаб. молекулярной микробиологии

Контактная информация:

Знойко Ольга Олеговна — д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии; 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 63, 2; тел.: +7(495)490-4439; e-mail: olgaznoyko@yandex.ru

Результаты лечения больных ХГС, инфицированных рекомбинантными HCV, клинико-эпидемиологические и лабораторные данные пациентов

№	Пол/возраст, годы	Фактор риска	Страна идентификации/страна происхождения	ИЛ-28 В полимер-физм	Генотип на основе ком-мерческих тест систем	Генотип на основе секвенирования NS5B региона	Лечение №1 ПЕГ/РИБ	УВО да/нет	Лечение №2 Соф/РИБ	УВО да/нет	Лечение №3 Вари-анты	УВО да/нет
1	м/57	Нд	Россия/Грузия	СС/ТТ	2	2к/1b	Да	Нет	Нет	—	—	—
2	ж/38	Поло-вой путь	Россия/Россия	Нд	2	2к/1b	ИФН моноте-рапия	УВО	—	—	—	—
3	м/нд	Нд	Франция/нд	Нд	Нд	2к/1b	Да	Нет	Нет	—	—	—
4	м/нд	Нд	Франция/Армения	Нд	2а/2с	2к/1b	Нет	Нет	SOE + РИБ 12	Нет, ВВ	Нет	—
5	м/32	Нд	Бельгия/Чечня	Нд	2а/2с	2к/1b	Да	Нет	Нет	—	—	—
6	м/38	ПИН	Бельгия/Грузия	Нд	2	2к/1b	Да	УВО?	Нет	—	—	—
7	Нд	Нд	Россия/Россия	СТ/ТТ	2	2к/1b	Да	УВО	Нет	—	—	—
8	Нд	Нд	Россия/Россия	СС/ТГ	2	2к/1b	Да	Нет	нет	—	—	—
9	Нд	Нд	Россия/Россия	СС/ТТ	2	2к/1b	Да	Нет	Нет	—	—	—
10	Нд	Нд	Россия/Россия	ТТ/ГГ	2	2к/1b	Да	Нет	Нет	—	—	—
11	Нд	Нд	Россия/Россия	СС/ТТ	2	2к/1b	Да	Нет	нет	—	—	—
12	Нд	Нд	Грузия/Грузия	Нд	2	2к/1b	Да	Нет	Нет	—	—	—
13	Нд	Нд	Грузия/Грузия	Нд	2	2к/1b	Да	Нет	Нет	—	—	—
14	Нд	Нд	Грузия/Грузия	Нд	2	2к/1b	Да	Нет	нет	—	—	—
15	Нд	Нд	Грузия/Грузия	Нд	2	2к/1b	Да	Нет	Нет	—	—	—
16	Нд	Нд	Грузия/Грузия	Нд	2	2к/1b	Да	УВО	Нет	—	—	—
17	Нд	Нд	Грузия/Грузия	Нд	2	2к/1b	Да	УВО	Нет	—	—	—
18	Нд	Нд	Грузия/Грузия	нд	2	2к/1b	Да	УВО	Нет	—	—	—
19	м/56	ПИН/тат	США/США	С/С	2b	2b/1a	Да	Нет	SOE + РИБ 16	Нет, ВВ	SOE + РИБ + ПЕГ/РИБ 12	Да
20	м/53	ПИН	США/США	С/С	2b	2b/1a	Да	Нет	SOE + РИБ 16	УВО	—	—
21	м/63	ПИН	США/США	С/Т	2b	2b/1a	Да	Нет	SOE + РИБ 12	Нет, ВВ	Нд	—
22	м/61	Нд	США/США	С/Т	2b	2b/1a	Нет	—	SOE + РИБ 12	Нет, ВВ	Нд	—
23	ж/68	Нд	США/США	С/С	2b	2b/1b	Да	Нет	SOE + РИБ 12	УВО	Нд	—
24	м/53	ПИН	США/США	С/Т	2а/2с	2к/1b	Да	Нет	SOE + РИБ 12	Нет, ВВ	SOE + РИБ 24	Да
25	м/62	ПИН	США/США	С/С	2b	2b/1b	Да	Нет	SOE + РИБ 16	Нет, ВВ	SOE + ПЕГ/РИБ 12	Да
26	м/36	ПИН	США/ПР	С/С	2b	2b/1b	Нет	—	SOE + РИБ 12	нет, ВВ	SOE + ПЕГ/РИБ 12	Да
27	м/55	ПИН/тат	США/США	С/С	2	2b/1b	Нет	—	SOE + РИБ 12	УВО	—	—
28	м/35	ПИН	США/Испания	С/Т	2	2к/1b	Да	Нет	SOE + РИБ 12	Нет, ВВ	Нд	—
29	м/50	тат	США/Нидерланды	С/Т	2а/2с	2к/1b	Нет	—	SOE + РИБ 12	Нет, ВВ	SOE + ПЕГ/РИБ 12	Да
30	м/29	ВБЗ?	США/Нидерланды	С/Т	2	2к/1b	Нет	—	Плаце-бо	—	SOE + РИБ 12	Да

Примечание. Нд — нет данных, ПИН — потребитель инъекционных наркотиков, тат — татуировка, ВБЗ — внутрибольничное заражение. SOE + РИБ 12 (или 16) — лечение софосбувиром и рибавирином 12 нед (или 16 нед), ВВ — возврат виремии (обострение после отмены терапии, на фоне которой была достигнута авиремия). SOE + ПЕГ/РИБ 12 — лечение ПЕГ ИФН + РИБ + SOE 12 нед. ПР — Пуэрто-Рико. Номер пациента в таблице, библиография: пациенты №1 и 2 [26]; пациент №3 [27], пациент №4 [29], пациенты №5 и 6 [31], пациенты с №7 по 11 [28], пациенты с №12 по 18 [17], пациенты с №19 по 30 [9].

вания RF2k/1b. Описаны 4 пациента (некоренные жители Бельгии), у которых данный вариант HCV выявлен в период с 2012 по 2014 г. (у 2 пациентов страна происхождения Грузия и у 2 — Чеченская республика). Два пациента из 4 получали ПВТ (один — ПЕГ ИФН + РИБ 48 нед, второй — монотерапию ПЕГ ИФН 32 нед), и только один из них ответил на терапию ПЕГ ИФН, однако авторами не отмечено, был ли зафиксирован УВО (см. таблицу). В исследовании М. Karghava [17], выполненном в Грузии, описаны результаты лечения 7 больных ХГС, вошедших в группу из 72 пациентов, образцы крови которых были сохранены в банке крови в период с 2003 по 2011 г. Типирование изолятов HCV, выделенных из этих образцов сыворотки крови, проводили как с использованием коммерческих тест-систем, так и методом секвенирования фрагмента NS5B области генома HCV. На основе данных коммерческой тест-системы у 21 пациента из 72 выявлен 2-й генотип HCV. Данные секвенирования позволили идентифицировать рекомбинантный вариант RF2k/1b у 15 пациентов из 21, у 7 из них были известны результаты лечения ПЕГ ИФН + РИБ. УВО достигнут у 4 (80%) из 5 пациентов с подтвержденным 2-м генотипом HCV и у только у 3 (42,8%) их 7 с подтвержденным инфицированием RF2k/1b. Из 5 пациентов, инфицированных по данным коммерческой тест-системы HCV 2-го генотипа и не ответивших на терапию ПЕГ ИФН + РИБ, 4 оказались инфицированы рекомбинантным HCV. Наиболее интересные данные можно найти в публикации американских исследователей [9], во-первых, потому, что в ней описано необычайно разнообразие рекомбинантных вариантов HCV, а во-вторых, в связи с тем, что в выполненном исследовании отражены результаты не только терапии ПЕГ ИФН + РИБ у пациентов, инфицированных рекомбинантными HCV, но и повторного лечения этих пациентов в протоколах клинических исследований комбинированной терапией ингибитором NS5B софосбувиром и рибавирином (см. таблицу). Авторы статьи выявили 12 пациентов с несовпадающими данными по результатам генотипирования коммерческими тест-системами и по результатам секвенирования фрагмента NS5B генома HCV среди 487 пациентов с HCV 2-го генотипа (2,5%), участвовавших в клинических исследованиях II—III фазы по оценке эффективности софосбувира, применяемого в сочетании с рибавирином. В таблице представлены результаты лечения этих пациентов в исследованиях с учетом опыта ранее применявшегося лечения ПЕГ ИФН и РИБ. Мужчины составили 92%, 66% — ПИН, у 50% больных имелся благоприятный аллельный вариант С/С по локусу rs12979860 гена ИЛ-28В и, наконец, у 7 (58,3%) из 12 пациентов в прошлом лечение ПЕГ ИФН и РИБ оказалось неэффективным. Необходимо отметить, что в работе американских исследователей указаны только 4 пациента, инфицированных RF2k/1b; у остальных выявлены варианты 2b/1a и 2b/1b.

Исходя из данных таблицы, в которой отражены все описанные на настоящий момент результаты ПВТ ХГС, вызванного рекомбинантными вариантами HCV ($n=30$), только в 22% (5/23) случаев получен ответ на терапию ПЕГ ИФН и РИБ. Из 13 пациентов, получавших терапию софосбувиром и рибавирином в течение 12 или 16 нед, только 4 (30,7%) достигли УВО. Однако все пациенты, которых удалось «перелечить» с применением комбинации ПЕГ ИФН + РИБ + SOF (в соответствии с рекомендациями EASL 2015 г. для HCV 1-го генотипа) [32], достигли УВО.

Заключение

Представленные в обзоре данные по обследованию и лечению больных ХГС, инфицированных рекомбинантными HCV, наглядно демонстрируют, что с учетом особенностей генома этого варианта вируса — принадлежность зоны всех неструктурных белков к подтипу 1b или 1a HCV (как показали данные С. Hedskog), выбор ПВТ для таких пациентов представляет сложную клиническую задачу. Результаты анализа эффективности терапии ПЕГ ИФН и РИБ больных этой группы (22% достижения УВО по сравнению с 87—97% эффективностью лечения больных со 2-м генотипом) низкая (30,7%) эффективность лечения пациентов этой группы софосбувиром и рибавирином (по сравнению с 83—97% эффективностью при 2-м генотипе) не позволяет применять у таких пациентов схемы лечения, рекомендованная руководством по лечению EASL 2015 г. для HCV 2-го генотипа. Наличие данных, о том, что пациенты, инфицированные рекомбинантным вирусом, отвечают на схемы лечения, рекомендованные для 1-го генотипа (например, ПЕГ ИФН + РИБ + SOF 12 нед), свидетельствует в пользу того, что именно комбинации препаратов, рассчитанные на 1-й генотип, будут обеспечивать излечение пациентов данной категории. Учитывая, что генотип HCV остается основой выбора схемы терапии (включая безинтерфероновые схемы с ПППД), а имеющиеся данные о результатах ПВТ указывают на то, что стандартная схема терапии для 2-го генотипа не является оптимальной для достижения УВО у пациентов, инфицированных RF2k/1b, необходимо включение в клиническую лабораторную практику обязательного определения подтипов всех изолятов 2-го генотипа на основе анализа фрагмента NS5B области генома. Данный подход позволит успешно выявлять рекомбинантные формы HCV, что повысит эффективность ПВТ.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (приоритетное направление деятельности РНФ «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами», соглашение №14-15-00546).

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Hepatitis C. Fact sheet N 164. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> Accessed November, 2015.
- Nevens F, Colle I, Michielsen P, Robaey G, Moreno C, Caekelbergh K, Lamotte M, Wyffels V. Resource use and cost of hepatitis C-related care. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(10):1191-1198. doi:10.1097/MEG.0b013e3283566658.
- Terrault N. Liver transplantation in the setting of chronic HCV. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26:531-548. doi:10.1016/j.bpg.2012.09.010.
- Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009;29(1):74-81. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01934.x.
- World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/> Accessed November, 2015.
- Graham CS, Swan T. A path to eradication of hepatitis C in low- and middle-income countries. *Antiviral Res.* 2015;119:89-96. doi:10.1016/j.antiviral.2015.01.004.
- Choo QL, Richman KH, Han JH, Berger K, Lee C, Dong C, Gallegos C, Coit D, Medina-Selby R, Barr PJ. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA.* 1991;88(6):2451-2455. doi:10.1073/pnas.88.6.2451.
- Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology.* 2014;59(1):318-327. doi:10.1002/hep.26744.
- Hedskog C, Doehle B, Chodavarapu K, Gontcharova V, Crespo Garcia J, De Knegt R, Drenth JP, McHutchison JG, Brainard D, Stamm LM, Miller MD, Svarovskaia E, Mo H. Characterization of hepatitis C virus intergenotypic recombinant strains and associ-

- ated virological response to sofosbuvir/ribavirin. *Hepatology*. 2015;61(2):471-480.
doi:10.1002/hep.27361.
10. Kalinina O, Norder H, Mukomolov S, Magnius LO. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg. *J Virol*. 2002;76(8):4034-4043.
doi:10.1128/jvi.76.8.4034-4043.2002.
 11. Tallo T, Norder H, Tefanova V, Krispin T, Schmidt J, Ilmoja M, Orgulas K, Pruunsild K, Priimägi L, Magnius LO. Genetic characterization of hepatitis C virus strains in Estonia: fluctuations in the predominating subtype with time. *J Med Virol*. 2007;79(4):374-382.
doi:10.1002/jmv.20828.
 12. Самохвалов Е.И., Николаева Л.И., Альховский С.В., Хлопова И. Н., Петрова Е. В., Сапронов Г.В., Беляева Н.М., Львов Д.К. Частота встречаемости отдельных субтипов вируса гепатита С в Московском регионе. *Вопросы вирусологии*. 2013;58 (1):36-40.
 13. Чуб Е.В., Кочнева Г.В., Гранитов В.М., Нетесов С.В. Рекомбинанты вируса гепатита С типа 2k/1b у населения Алтайского края. *Инфекционные болезни*. 2007;5(4):5-11.
 14. Raghwanji J, Thomas XV, Koekkoek SM, Schinkel J, Molenkamp R, van de Laar TJ, Takebe Y, Tanaka Y, Mizokami M, Rambaut A, Pybus OG. Origin and evolution of the unique hepatitis C virus circulating recombinant form 2k/1b. *J Virol*. 2012;86(4):2212-2220.
doi:10.1128/JVI.06184-11.
 15. Newman RM, Kuntzen T, Weiner B, Berical A, Charlebois P, Kuiken C, Murphy DG, Simmonds P, Bennett P, Lennon NJ, Birren BW, Zody MC, Allen TM, Henn MR. Whole genome pyrosequencing of rare hepatitis C virus genotypes enhances subtype classification and identification of naturally occurring drug resistance variants. *J Infect Dis*. 2013;208(1):17-31.
doi:10.1093/infdis/jis679.
 16. Калинина О.В. Организация генома и география природного межгенотипного рекомбинанта вируса гепатита С RF1_2k/1b. *Инфекция и иммунитет*. 2012;2(4):677-686.
doi:10.15789/2220-7619-2012-4-677-686.
 17. Karchava M, Waldenström J, Parker M, Hallack R, Sharvadze L, Gatsereia 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. *Hepatology Res*. 2015:1-7.
doi:10.1111/hepr.12505.
 18. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Novello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2009;361(6):580-593.
doi:10.1056/NEJMoa0808010.
 19. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K1, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S45-57.
doi:10.1016/j.jhep.2014.07.027.
 20. Hope VD, Eramova I, Capurro D, Donoghoe MC. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiol Infect*. 2014;142(2):270-286.
doi:10.1017/S0950268813000940.
 21. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet*. 2001;358(9286):958-965.
doi:10.1016/s0140-6736(01)06102-5.
 22. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL 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;347(13):975-982.
doi:10.1056/nejmoa020047.
 23. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Acrrill AM. Peginterferon- α -1a plus ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140(5):346-355.
doi:10.7326/0003-4819-140-5-200403020-00010.
 24. Waldenström J, Färkkilä M, Rembeck K, Norkrans G, Langeland N, Mørch K, Pedersen C, Rauning Buh M, Nieminen U, Nuutinen H, Alsiö Å, Holmström L, Jungnelius R, Lund K, Rubensson A, Torell E, Westin J, Lagging M. Short interferon and ribavirin treatment for HCV genotype 2 or 3 infection: NORDynamIC trial and real-life experience. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(3):337-343.
doi:10.3109/00365521.2015.1087588.
 25. Mecenate F, Pellicelli AM, Barbaro G, Romano M, Barlattani A, Mazzoni E, Bonaventura ME, Nosotti L, Arcuri P, Picardi A, Barbarini G, D'Ambrosio C, Paffetti A, Andreoli A, Soccorsi F. Short versus standard treatment with pegylated interferon alfa-2A plus ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3: the cleo trial. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:21.
doi:10.1186/1471-230X-10-21.
 26. Калинина О.В., Знойко О.О., Исагулянец М.Г. Природный рекомбинант вируса гепатита С RF1_2k/1b: клинико-эпидемиологическое значение. IV Ежегодный Конгресс по инфекционным болезням; Март 26—28, 2012; Москва. Доступно по <http://www.congress-infection.ru/archiv.htm>. Ссылка активна на ноябрь 2015 г.
 27. Morel V, Descamps V, François C, Fournier C, Brochot 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;47(4):382-386.
doi:10.1016/j.jcv.2010.01.011.
 28. 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;3:9-15.
 29. Ramière C, Tremeaux P, Caporossi A, Trabaud MA, Lebossé F, Bailly F, Thélou MA, Nana J, Leroy V, Morand P, André P, Larrat S. Recent evidence of underestimated circulation of hepatitis C virus intergenotypic recombinant strain RF2k/1b in the Rhône-Alpes region, France, January to August 2014: implications for antiviral treatment. *Euro Surveill*. 2014;19(43):20944.
doi:10.2807/1560-7917.es2014.19.43.20944.
 30. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol*. 2014;61(2):373-395.
doi:10.1016/j.jhep.2014.05.001.
 31. De Keukeleire S, Descheemaeker P, Reynders M. Diagnosis of hepatitis C virus genotype 2k/1b needs NS5B sequencing. *Int J Infect Dis*. 2015;41:1-2.
doi:10.1016/j.ijid.2015.10.010.
 32. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. European Association for Study of Liver. *J Hepatol*. 2015;63(1):199-236.
doi:10.1016/j.jhep.2015.03.025.

Поступила 04.12.2015