

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

www.recipe.by

2016, том 5, № 1

Журнал зарегистрирован
Государственной регистрационной службой Украины
(регистрационное свидетельство
КВ № 18717-7517P)
Учредители:
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца (Украина)
УП «Профессиональные издания» (Беларусь)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации Республики Беларусь.
Свидетельство № 1619 от 19.04.2013 г.
Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Редакция в Беларуси
Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Дроздов Ю.В.
Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.
Технический редактор Каулькин С.В.
220012, Минск, ул. Чернышевского, 10а/805, 814
Тел.: (017) 280-01-12, 280-88-09, 385-65-08, 385-65-09
www.recipe.by
E-mail: infecto@recipe.by

Редакция в Украине
ООО «Издательский дом «Профессиональные издания»»
Директор Ильина В.А.
Тел.: (+38 067) 363-65-05
E-mail: profidom@ukr.net

© «Клиническая инфектология и паразитология»
При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.
Периодичность выхода – один раз в три месяца.

Тираж 800 экз. (Беларусь)
Тираж 1500 экз. (Украина)
Заказ... ..
Цена свободная.
Подписано в печать: 31.03.2016 г.

Отпечатано в типографии
ФЛП Нестерова Л.О. тел. +3 8068 22 62 444

Подписка в Украине:
через офис ООО «Издательский дом
«Профессиональные издания».

Подписка в Беларуси:
ведомственная – 000842
индивидуальная – 00084

Электронная версия журнала доступна
в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU,
в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPBooks

Ответственность за точность приведенных фактов,
цитат, собственных имен и прочих сведений,
а также за разглашение закрытой информации несут авторы.
Редакция может публиковать статьи
в порядке обсуждения,
не разделяя точки зрения автора.

Главный редактор Голубовская О.А., д.м.н., проф., Киев
Заместитель главного редактора
Шкурба А.В., д.м.н., проф., Киев
Ответственный секретарь Подолок О.А., к.м.н., Киев
E-mail: opodolyuk@ukr.net

Редакционный совет:
Андрейчин М.А., член-корр. НАМН Украины,
проф., д.м.н., Тернополь;
Бабак О.Я., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Харьков;
Бодня Е.И., проф., д.м.н., Харьков;
Глумчер Ф.С., проф., д.м.н., Киев;
Герасун Б.А., проф., д.м.н., Львов;
Дикий Б.Н., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;
Дубинская Г.М., проф., д.м.н., Полтава;
Дуда А.К., проф., д.м.н., Киев;
Жаворонок С.В., проф., д.м.н., Минск;
Зинчук А.Н., проф., д.м.н., Львов;
Ключарева А.А., проф., д.м.н., Минск;
Козько В.Н., проф., д.м.н., Харьков;
Майданик В.Г., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Мороз Л.В., проф., д.м.н., Винница;
Петренко В.И., проф., д.м.н., Киев;
Пришляк А.Я., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;
Рябокоть Е.В., проф., д.м.н., Запорожье;
Семенов В.М., проф., д.м.н., Витебск;
Ширококов В.П., академик НАН Украины,
академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Шостакович-Корецкая Л.Р., проф., д.м.н., Днепропетровск.

Редакционная коллегия:
Антоненко М.Ю., проф., д.м.н., Киев;
Данилов Д.Е., доцент, к.м.н., Минск;
Дорошенко В.А., проф., д.м.н., Киев;
Карпов И.А., проф., д.м.н., Минск;
Крамарев С.А., проф., д.м.н., Киев;
Красавцев Е.Л., доцент, к.м.н., Гомель;
Колесникова И.П., проф., д.м.н., Киев;
Корчинский Н.Ч., доцент, к.м.н., Киев;
Митус Н.В., доцент, к.м.н., Киев;
Нетьяненко В.З., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Свиницкий А.С., проф., д.м.н., Киев;
Утепбергенова Г.А., доц., д.м.н., Шимкент;
Федорченко С.В., д.м.н., Киев;
Хобзей Н.К., проф., д.м.н., Киев;
Цыркунов В.М., проф., д.м.н., Гродно;
Шестакова И.В., доцент, к.м.н., Киев;
Яворовский А.П., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.

Рецензируемое издание
Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для
опубликования результатов диссертационных исследований
(решение коллегии ВАК от 27.06.2013, протокол № 15/3).

Научные статьи, опубликованные в журнале, для
украинских соискателей ученых степеней на основании
приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112
приравниваются к зарубежным публикациям.

Голубовская О.А., Безродная А.В.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Golubovska O., Bezrodnaja A.
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Особенности назначения софосбувир-содержащих схем лечения хронического гепатита С

Features appointment sofosbuvir-containing regimens for chronic hepatitis C

Резюме

Прорыв в лечении хронического гепатита С (ХГС) связан с внедрением в широкомасштабную клиническую практику препаратов прямого действия (ППД), механизм действия которых заключается в блокировании определенных ферментных систем вируса, участвующих в его репликации. Статья посвящена вопросу применения софосбувира как представителя данного класса лекарственных средств в лечении ХГС, описаны схемы терапии при различных генотипах вируса, возможные побочные эффекты и взаимодействия с другими препаратами, а также механизмы возникновения мутаций, что обуславливают резистентность к софосбувиру. Кроме того, анализируются причины ограниченного доступа к лечению софосбувир-содержащими схемами, а также возможности его расширения в Украине.

Ключевые слова: хронический гепатит С, безинтерфероновая терапия, препараты прямого действия, софосбувир, мутации вируса гепатита С.

Abstract

A breakthrough in the treatment of chronic hepatitis C (HCV) is associated with the introduction of the direct antiviral agents (DAA) into wide clinical practice, whose mechanism of action is based on blocking of the virus specific enzyme systems that are involved in viral replication. The article focuses on the administration of sofosbuvir as an agent of this class of drugs in the treatment of chronic hepatitis C, regimens for different genotypes of the virus, possible side effects and interactions with other drugs, as well as mechanisms of mutations that lead to resistance to sofosbuvir are described. In addition, the reasons of limited access to treatment with sofosbuvir-containing regimens and the possibilities of its expansion in Ukraine are analyzed.

Keywords: chronic hepatitis C, Interferon-free therapy, direct antiviral agents, Sofosbuvir, hepatitis C virus mutations.

Прорыв в лечении хронического гепатита С (ХГС) связан с внедрением в широкомасштабную клиническую практику препаратов прямого действия (ППД), механизм действия которых заключается в блокировании определенных ферментных систем вируса, участвующих в его ре-

пликации. Известно, что генетический аппарат вируса гепатита С (ВГС) представляет собой плюс-цепь РНК длиной около 9600 нуклеотидов. Свой геном вирус копирует путем РНК-зависимого синтеза РНК, при этом процесс репликации требует наличия определенных ферментов, которых нет в клетках хозяина, поэтому их наличие детерминировано вирусным геномом и экспрессируется в течение всего инфекционного процесса. Одним из таких ферментов ВГС является NS5B-полимераза (РНК-зависимая РНК-полимераза) [1]. Структура этой полимеразы стабильна во всех генотипах ВГС, вследствие чего препараты прямого действия (ППД), основанные на ее ингибировании, имеют достаточно широкий спектр действия и эффективны для многих генотипов ВГС.

Известно, что NS5B-полимераза является основным компонентом репликативного комплекса ВГС, полный состав которого до сих пор не изучен. В процессе репликации NS5B-полимераза непосредственно взаимодействует с другими неструктурными белками вируса, в частности NS3, NS4A и NS5A.

В декабре 2013 г. FDA (Food and Drug Administration) одобрила его применение, основываясь на результатах многочисленных клинических исследований (FISSION, NEUTRINO, POSITRON, FUSION) [2–4]. Софосбувир (GS-7977) является ненуклеозидным ингибитором NS5B-полимеразы (РНК-зависимая РНК-полимераза) вируса и представляет собой пролекарство GS 331007, которое, попадая в клетку, под воздействием ферментов превращается в активную форму GS-461203 [5]. Учитывая длительный период полувыведения (27 часов), препарат принимается один раз в день.

В ноябре 2014 г. FDA одобрила комбинацию софосбувир в сочетании с симепревиrom в качестве безинтерфероновой схемы лечения ХГС для 1-го генотипа вируса, в настоящее время она доступна в Украине. Возможным также является его использование в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином в течение 12 недель для 1-го и 4-го генотипов ВГС, или только с рибавирином – для лечения пациентов, инфицированных 2-м генотипом ВГС (12 недель) или 3-м генотипом ВГС (24 недели). Таким образом, согласно национальным стандартам лечения ХГС в настоящее время доступны как интерферон-содержащие схемы с применением софосбувира, так и безинтерфероновая схема с применением софосбувира и симепревира с/без рибавирина.

Препарат с успехом применяется для лечения пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ [3]. При терапии пациентов пожилого возраста снижения дозы препарата не требуется. Совместное назначение амиодарона (противопоказан к совместному применению) или некоторых других ППД (ледипасвир, симепревиrom) у небольшого числа пациентов может приводить к развитию внезапной брадикардии, что требует немедленной отмены терапии [6].

Производитель рекомендует 24 недели терапии «софосбувир + рибавирин» для лечения пациентов с 1-м генотипом, которым противопоказан интерферон-содержащий режим, однако эффективность такой схемы сомнительна, в связи с чем ее нецелесообразно назначать таким пациентам (исследование SPARE).

Также производитель рекомендует 48-недельный курс терапии «софосбувир + рибавирин» пациентам, ожидающим трансплантацию

На сегодняшний день ингибитор NS5B-полимеразы софосбувир является важнейшим ППД, широко применяемым для лечения ХГС у наивных пациентов и пациентов с неудачным предыдущим опытом лечения, в том числе с рецидивом после терапии ППД.

В клинических исследованиях была показана значительная эффективность софосбувир-содержащих схем, по сравнению со стандартной противовирусной терапией (ПВТ) препаратами интерферона и рибавирина – более 90% при минимальных побочных эффектах в виде слабости и головной боли.

печени, для снижения риска реинфицирования графта. Снижение дозы рибавирина вследствие побочных явлений (анемии) необходимо проводить в течение терапии согласно общим правилам, но снижать/отменять дозу софосбувира категорически не рекомендуется. Если по разным причинам приходится отменять в процессе терапии какой-либо препарат (интерферон, рибавирин), также необходимо прекратить прием и софосбувира. Также не рекомендуется принимать софосбувир пациентам с тяжелой почечной недостаточностью вследствие более чем 20-кратного увеличения концентрации действующего вещества в плазме. С другой стороны, кишечные индукторы Р-GP, такие как рифампицин и зверобой, могут снизить концентрацию действующего вещества в плазме и поставить под сомнение эффективность лечения, в связи с чем применение их в процессе лечения противопоказано [6].

Определение генотипа ВГС длительное время применяется для выбора схемы терапии. Однако, поскольку в клинических исследованиях софосбувира были использованы различные методики генотипирования, результаты показали более высокую, чем ожидалось, частоту рекомбинантных штаммов ВГС, в частности, RF1_2k/1b. При этом был получен ответ на ПВТ, схожий с таковым при 1-м генотипе, а не 2-м, что связано с наличием у 1-го генотипа NS5B [7, 8]. Учитывая генотип-ассоциированные различия при выборе режима терапии и его длительности, определение генотипа ВГС может быть необходимым перед началом терапии ППД.

Мутации, обуславливающие резистентность к софосбувиру

Катализирующие репликацию РНК полимеразы ВГС, в том числе и NS5B-полимераза, практически не имеют возможностей для исправления ошибок синтеза. Это приводит к тому, что дочерние цепи РНК ВГС не являются полностью комплементарными исходной цепи, в результате чего потомство вируса представляет собой множество фенотипических вариантов, так называемых квазивидов. Биологическое значение квазивидов заключается в ускользании от действия иммунной системы, противодействию естественному отбору и/или неблагоприятного для вируса лекарственного воздействия путем формирования резистентных штаммов возбудителя. При этом необходимо помнить, что развитие *in vivo* квазивидов ВГС с высоким разнообразием последовательностей среди различных генотипов и подтипов, имеющих устойчивость к препаратам прямого действия, возможно даже при отсутствии предшествующего лечения ими [9–13]. В частности, естественные изменения в NS5A HCV и NS5B аминокислот, связанных со сниженной чувствительностью к препарату, наблюдались при лечении наивных пациентов [14, 15].

Мутации к софосбувиру связаны с изменениями последовательности NS5B, однако механизм их возникновения до конца не изучен. Описаны появления мутаций в NS5B у 224 человек с неудачной противовирусной терапией (ПВТ). Замены, связанные с резистентностью (RAS-resistance-associated substitution), у таких пациентов были L159F для генотипа 1а и 3, и V321A для генотипа 3 ВГС. Авторы также описали полиморфизмы, исходно присутствующие у пациентов, которые в последующем имели неудачный опыт лечения ВГС – мутации RAP (resistance-associated polymorphisms) – L159F и C316N для генотипа 1b.

В обоих случаях количество пациентов, имеющих эти мутации, было крайне низким: софосбувир демонстрирует высокий генетический барьер к развитию мутаций. При анализе наличия L159F и C316N мутаций у наивных пациентов с ХГС было обнаружено, что кодоны, кодирующие остатки 159 и 316, являются генотип-зависимыми. Эти данные позволили установить новую гипотезу о пути приобретения мутаций резистентности [16, 17].

В еще одном исследовании были проанализированы в общей сложности 888 последовательностей, в том числе 542 генотипа 1a, 250 генотипов 1b, и 96 других генотипов (25 генотипов 2, 25 генотипов 3, 31 генотип 4, и 15 генотипов 5). RAS мутации L159F и C316N были обнаружены в 18 (7,2%) случаях при генотипе 1b и в 29 (11,6%) при 1b соответственно. Мутации RAS (L159F для G1A и G3 и V321A для G3) не были обнаружены в любой из указанных последовательностей. Кроме того, последовательности генотипов 3, 4, и 5 показали остатки дикого штамма типа Leu, Cys, и Val в положениях 159, 316, и 321 соответственно. Только одна последовательность генотипа 2 показала мутации V321L вместо замены V321A [18].

В Италии также было проведено исследование по распространенности мутаций резистентности к ППД у 62 пациентов, инфицированных 1a и 1b генотипами ВГС, никогда не получавших ПВТ, из них в том числе 10 (16,2%) с коинфекцией ВИЧ/ВГС. У пациентов, инфицированных 1b генотипом ВГС, мутации в области NS5B определяли резистентность к софосбувиру, при этом мутации V499A присутствовали в NS5B всех штаммов генотипа 1a. При этом не было отмечено статистически достоверной разницы в частоте мутаций у моно- и коинфицированных с ВИЧ пациентов. У 8 пациентов наблюдалась смесь штаммов со множественными мутациями резистентности NS5B: L159F + V499A; L159F + C316N; L159F + C316N + V499A; L159F + C316N + M426L; C316N + M426L; C316N + V499A; V321I + V499A и C316N + R465G + V499A.

Хотя наличие этих мутаций на сегодняшний день не может обуславливать значительную резистентность ВГС и, соответственно, серьезно влиять на вирусологический ответ, однако их изучение должно приниматься во внимание при расширении доступа к лечению и появлении новых ППД.

Клиническое значение некоторых мутаций

По результатам исследований *in vitro* были зарегистрированы резистентные варианты NS5B полимеразы к софосбувиру, однако их клиническое значение остается пока еще не совсем ясным. Среди них – мутации S282T, L159F и E341D.

Сравнительно недавно были обнаружены несколько новых мутаций, наблюдавшихся у пациентов, которые получают софосбувир в качестве монотерапии [19]. При этом мутация S282T ассоциируется с рецидивом на такую терапию, однако неизвестно, обнаруживался ли этот полиморфизм до начала проведения ПВТ.

В одном небольшом исследовании у пациента, принимающего софосбувир и рибавирин, также был обнаружен полиморфизм S282T [20]. В дальнейшем в более крупных исследованиях с участием пациентов с

генотипами 1, 2 и 3 ВГС не удалось найти данной мутации как среди новых, так и «опытных» пациентов [19, 21–24].

Тем не менее, считается, что мутации S282T вместе с другими мутациями, такими как T179A, M289L и I293L, играют важную роль в формировании устойчивости к софосбувиру [25].

В частности в исследовании эффективности монотерапии софосбувиром (ELECTRON) мутация S282T была обнаружена у пациента, инфицированного 2-м генотипом, у которого имел место рецидив на 4-й неделе по окончании терапии [21]. Также подобная мутация отмечена в исследовании SPARE (Национальный институт здоровья, США) у одного пациента с рецидивом на 24-й неделе лечения софосбувиром плюс рибавирин [20]. По результатам объединенного анализа исследований софосбувира III фазы с участием пациентов, инфицированных 3-м генотипом, которые не достигли УВО, мутации L159F и V321A были определены в ряде случаев при повторном исследовании. Кроме того, мутация C316N/H/F была обнаружена у 6 пациентов с 1b генотипом ВГС при скрининговом исследовании, которые в дальнейшем не ответили на ПВТ, и у одного пациента с 1a генотипом, у которого отмечен рецидив заболевания [25]. По результатам другого анализа клинических исследований II и III фазы, включавших софосбувир-содержащие режимы, ни один вариант S282T не был обнаружен при скрининге. Появление этого варианта отмечалось редко (1%) у пациентов, которые не ответили на ПВТ. Уровни S282T снижались в среднем в четыре раза в течение двух недель последующего периода наблюдения [21]. На данный момент продолжается активное исследование значения вышеуказанных мутаций резистентности при выборе оптимальной ППД-содержащей терапии ХГС.

Беспрецедентная стоимость препарата ограничивает его широкое применение. В США стоимость 12-недельного курса лечения составляет приблизительно \$ 84 000 (около \$ 1000 за таблетку в 400 мг), в связи с чем экономическая эффективность препарата весьма сомнительна. Несмотря на то, что в Европе стоимость лечения несколько ниже и во многих развивающихся странах препараты-генерики продаются по цене, составляющей приблизительно 1% от оригинального препарата, по оценочным данным на сегодняшний день в мире около 59 миллионов человек не могут получить достаточный доступ к терапии (на самом деле количество таких пациентов намного больше).

Медицинский туризм может быть непреднамеренным следствием такой ценовой политики – пациенты вынуждены искать источники более дешевых лекарственных средств. Однако неконтролируемый поток препаратов сомнительного происхождения в будущем может привести к значительным проблемам, связанным с эффективностью лечения. С другой стороны, множество синтезируемых в настоящее время препаратов прямого действия может сделать короткоживущими некоторые схемы лечения. Тем не менее, высокий порог развития резистентности к софосбувиру может сделать его ключевым агентом в лечении ХГС, особенно в комбинации с другими ППД.

Выполнение Глобальной стратегии ВОЗ по элиминации вирусных гепатитов как важнейшей проблемы сектора здравоохранения будет невозможно без генерических лекарственных средств.

Софосбувир является первым доступным представителем нуклеозидных ингибиторов полимеразы (НИП) NS5B ВГС.

ВОЗ ввела софосбувир в перечень жизненно необходимых лекарственных средств и призвала производителей к снижению цены.

На сегодняшний день в Украине уже официально зарегистрирован и находится на аптечных полках генерический софосбувир под торговым названием Гратециано (European Egyptian Pharm. Ind.), доступная цена которого обеспечит приверженность пациентов к лечению и даст гарантию доктору в достижении целей терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Bartenschlager R., Lohmann V. (2000) Replication of hepatitis C virus. *J. Gen. Virol.* (electronic journal). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10859368>.
2. Jacobson I.M., Gordon S.C., Kowdley K.V. (2013) Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N. Engl. J. Med.* (electronic journal). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23607593>.
3. Lawitz E., Lalezari J.P., Hassanein T. (2013) Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: A randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect. Dis.*, vol. 13, pp. 401–408.
4. Lawitz E., Mangia A., Wyles D. (2013) Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, pp. 1878–1887.
5. Noell B.C., Besur S.V., deLemos A.S. (2015) Changing the face of hepatitis c management – the design and development of sofosbuvir. *Drug Des. Dev. Ther.*, vol. 9, pp. 2367–2374.
6. Chayama K., Hayes C. (2015) HCV Drug Resistance Challenges in Japan: The Role of Pre-Existing Variants and Emerging Resistant Strains in Direct Acting Antiviral Therapy. *Viruses*, vol. 7, pp. 6716–6729.
7. Hedskog C., Doehle B., Chodavarapu K. (2015) Characterization of hepatitis C virus intergenotypic recombinant strains and associated virological response to sofosbuvir/ribavirin. *Hepatology*, vol. 61, pp. 471–480.
8. Kalinina O., Norder H., Mukomolov S., Magnius L.O. (2002) A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg. *J. Virol.*, vol. 76, pp. 4034–4043.
9. Bartels D., Sullivan J., Zhang E. (2013) Hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to direct-acting antivirals (DAAs) were rarely observed in DAA-naïve patients prior to treatment. *J Virol.*, vol. 87, pp. 1544–1553.
10. Bartels D., Zhou Y., Zhang E. (2008) Natural prevalence of hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to NS3.4A protease inhibitors in treatment-naïve subjects. *J Infect Dis.*, vol. 198, pp. 800–807.
11. Kuntzen T., Timm J., Berical A. (2008) Naturally occurring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naïve patients. *Hepatology*, vol. 48, pp. 1769–1778.
12. Halfon P., Sarrazin C. (2012) Future treatment of chronic hepatitis C with direct acting antivirals: is resistance important? *Liver Int.*, vol. 32, pp. 79–87.
13. Paolucci S., Fiorina L., Piralla A. (2012) Naturally occurring mutations to HCV protease inhibitors in treatment-naïve patients. *Virol J.*, vol. 24, pp. 239–245.
14. Suzuki F., Akuta N., Sezaki H. (2012) Prevalence of hepatitis C virus variants resistant to NS3 protease inhibitors or the NS5A inhibitor (BMS-790052) in hepatitis patients with genotype 1b. *J Clin Virol.*, vol. 54, pp. 352–354.
15. Plaza Z., Soriano V., Vispo E. (2012) Prevalence of natural polymorphisms at the HCV NS5A gene associated with resistance to daclatasvir, an NS5A inhibitor. *Antivir Ther.*, vol. 17, pp. 921–926.

16. Svarovskaia E., Gane E., Dvory-Sobol H. (2016) L159F and V321A Sofosbuvir-Associated Hepatitis C Virus NS5B Substitutions. *J Infect Dis.*, vol. 213, pp. 1240–1247.
17. Costantino A., Spada E., Equestre M. (2015) Naturally occurring mutations associated with resistance to HCV NS5B polymerase and NS3 protease inhibitors in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C. *Virology*, vol. 12, p. 186.
18. Campayo C., Mas A., Sabariego S. (2015) Codon Usage as a Possible Source of Sofosbuvir Genetic Resistance Bias in HCV Patients Infected with Different Genotypes. *International Journal of Virology and AIDS* (electronic journal). Available at: <http://clinmedjournals.org/articles/ijva/international-journal-of-virology-and-aids-ijva-2-010.pdf>.
19. Donaldson E.F., Harrington P.R., O'Rear J.J., Naeger L.K. (2015) Clinical evidence and bioinformatics characterization of potential hepatitis C virus resistance pathways for sofosbuvir. *Hepatology*, vol. 61, pp. 56–65.
20. Osinusi A., Kohli A., Marti M. (2014) Re-treatment of Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Relapse: An Open-Label Pilot Study. *Ann Intern Med.*, vol. 161, pp. 634–638.
21. Gane E., Abergel A., Metivier S. (2015) The emergence of NS5B resistant associated variant S282T after sofosbuvir based treatment. *Hepatology* (electronic journal). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23281974>.
22. Svarovskaia E., Dvory-Sobol H., Parkin N. (2014) Infrequent development of resistance in genotype 1–6 hepatitis C virus-infected subjects treated with sofosbuvir in phase 2 and 3 clinical trials. *Clin. Infect. Dis.* (electronic journal). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25266287>.
23. Maimone S., Tripodi G., Musolino C. (2015) Lack of the NS5B S282T mutation in HCV isolates from liver tissue of treatment-naïve patients with HCV genotype-1b infection. *Antivir Ther.*, vol. 20, pp. 245–247.
24. Margeridon-Thermet S., Le Pogam S., Li L. (2014) Similar Prevalence of Low-Abundance Drug-Resistant Variants in Treatment-Naïve Patients with Genotype 1a and 1b Hepatitis C Virus Infections as Determined by Ultradeep Pyrosequencing. *PLoS One* (electronic journal). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4139363/pdf/pone.0105569.pdf>.
25. Lam A., Espiritu C., Bansal S. (2012) Genotype and subtype profiling of PSI-7977 as a nucleotide inhibitor of hepatitis C virus. *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 56, pp. 3359–3368.
26. Lontok E., Harrington P., Howe A. (2015) Hepatitis C virus drug resistance-associated substitutions: State of the art summary. *Hepatology* (electronic journal). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26095927>.

Поступила / Received: 23.03.2016

Контакты / Contacts: suinf@mail.ru