

МУТАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С (NS5A) У ПАЦИЕНТОВ С ОПЫТОМ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ (2018–2024)

¹Е. Л. Гасич, ¹А. Д. Коско, ²С. В. Жаворонок

¹Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь



Введение. Идентификация мутаций резистентности в гене NS5A у пациентов с неэффективностью лечения критически важна для назначения персонализированной терапии, позволяя избежать повторных неудач и достичь полной элиминации вируса.

Цель исследования. Оценить спектр и распространенность мутаций лекарственной устойчивости в NS5A гене вируса гепатита С (ВГС) у пациентов с вирусологической неудачей терапии препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) по результатам исследования 2018–2024 гг.

Материал и методы. В исследование включены 675 пациентов с вирусологической неудачей после лечения ингибиторами белка NS5A. Генотипирование ВГС и определение мутаций резистентности выполняли методом секвенирования по Сэнгеру фрагментов генома Core/E1 и NS5A. Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica v.10.

Результаты. Среди пациентов с неэффективностью терапии ПППД доминирующими являются субтипы ВГС 3a, 1b и 1a. Мутации резистентности (RAS) выявлены в 64,0% случаев. Для субтипа 1a RAS были идентифицированы в 23,6%, субтипа 1b – в 67,3% и субтипа 3a – в 75,9% случаев. В целом спектр RAS 1b субтипа был шире по сравнению с 1a и 3a вариантами вируса.

Заключение. Впервые в стране установлена частота встречаемости и профиль RAS у ВГС-инфицированных пациентов с неудачей терапии ПППД. ВГС-3a демонстрирует наибольшую частоту встречаемости RAS по сравнению с ВГС-1a и ВГС-1b. Преобладание множественных мутаций требует персонализированного подхода к терапии для достижения элиминации ВГС.

Ключевые слова: вирус гепатита С, препараты прямого противовирусного действия, лекарственная устойчивость, NS5A, мутации резистентности

HEPATITIS C VIRUS (NS5A) DRUG RESISTANCE MUTATIONS IN PATIENTS WITH THE HISTORY OF DIRECT-ACTING ANTIVIRAL DRUGS TREATMENT (2018–2024)

¹E. L. Gasich, ¹A. D. Kasko, ²S. V. Zhavoronok

¹Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Background. Identifying NS5A gene resistance mutations in patients with treatment failure is crucial for personalized therapy indication, making it possible to prevent repeated failures and achieve complete viral eradication.

Objective. To assess the spectrum and prevalence of HCV NS5A gene drug resistance mutations in patients with virological failure of direct-acting antiviral (DAA) therapy based on the results of the 2018–2024 study.

Material and methods. The study included 675 patients with virological failure after the treatment with NS5A inhibitors. HCV genotyping and resistance mutation detection were performed using Sanger sequencing of Core/E1 and NS5A genome fragments. Statistical data processing was performed using Statistica v.10.

Results. HCV subtypes 3a, 1b, and 1a are predominant among patients with DAA therapy failure. Resistance-associated mutations (RASs) were detected in 64,0% of cases. RASs were identified in 23,6% of cases for the subtype 1a, in 67,3% for the subtype 1b and in 75,9% for the subtype 3a. Overall, the RAS spectrum for the subtype 1b was broader than for the subtypes 1a and 3a.

Conclusion. For the first time in the Republic of Belarus, the prevalence and profile of RAS in HCV-infected patients with DAA therapy failure were determined. HCV-3a exhibits the highest RAS prevalence compared to HCV-1a and HCV-1b. The predominance of multiple mutations requires a personalized approach to the therapy to achieve HCV elimination.

Keywords: hepatitis C virus, direct-acting antiviral drugs, drug resistance, NS5A, resistance mutations

Автор, ответственный за переписку

Гасич Елена Леонидовна, д-р биол. наук, доц., государственное учреждение «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, e-mail: elena.gasich@gmail.com

Для цитирования: Гасич, Е. Л. Мутации лекарственной устойчивости вируса гепатита С (NS5A) у пациентов с опытом лечения препаратами прямого противовирусного действия (2018–2024) / Е. Л. Гасич, А. Д. Коско, С. В. Жаворонок // Гепатология и гастроэнтерология. 2026. Т. 10, № 1. С. 44–50. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2026-10-1-44-50>.

Corresponding author:

Gasich Elena L., MD (Biology), Associate Professor, State Institution "Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health" of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: elena.gasich@gmail.com

For citation: Gasich EL, Kasko AD, Zhavoronok SV. Mutations of drug resistance of the hepatitis C VIRUS (NS5A) in patients with experience of treatment with direct-acting antiviral drugs (2018–2024). *Hepatology and Gastroenterology*. 2026;10(1):44–50. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2026-10-1-44-50>.

Введение

Инфекция вируса гепатита С (ВГС) сохраняет значимость для глобального общественного здравоохранения. Появление новой этиотропной терапии препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) заложило основу для достижения целей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по элиминации ВГС-инфекции как угрозы общественному здравоохранению к 2030 году [1]. Согласно данным ВОЗ, около 50 миллионов человек во всем мире страдают хроническим гепатитом С, при этом ежегодно регистрируется примерно 1 миллион новых случаев инфицирования, и только в 2022 году от осложнений, связанных с этим заболеванием, умерло приблизительно 242 000 человек [2].

Современные схемы в рамках безинтерфероновых протоколов лечения базируются на комбинации препаратов, нацеленных на ключевые неструктурные белки вируса. К ним относятся ингибиторы репликативного комплекса NS5A, а также нуклеозидные и нуклеозидные ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B [3]. Несмотря на их эффективность, примерно у 5–10% пациентов отмечается вирусологическая неудача [4, 5]. Процесс селекции мутаций устойчивости рассматривается как мультифакторное явление, детерминированное противовирусной активностью лекарственного средства, величиной его генетического барьера, уровнем комплаентности пациентов, а также высокой интенсивностью вирусной репликации и индивидуальными генетическими особенностями макроорганизма. Ввиду того, что настоящее исследование направлено на изучение генетического полиморфизма ВГС, основной акцент сделан на анализе молекулярно-генетических характеристик самого возбудителя. Как естественная подтип-связанная изменчивость ВГС, так и ошибки, вносимые вирусной полимеразой, в сочетании с репликативной способностью 10¹⁰–10¹³ вирионов/день (1–3 ошибки на каждый цикл репликации), приводят к появлению и отбору лекарственно-устойчивых вариантов, которые обладают преимуществом селективного роста и реплицируются в присутствии этих препаратов [6]. Такие

варианты имеют единичные или сочетание нескольких аминокислотных замен в белках-мишенях действия ПППД, которые обозначаются как RAS (Resistance Associated Substitution). Наличие RAS может значительно ослабить эффект применения препаратов второй линии. Чтобы повысить шансы на достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), перед повторным курсом необходимо выполнить тест на резистентность [7].

Спектр мутаций, обуславливающих лекарственную устойчивость и ее уровень, варьируется в зависимости от генотипа и/или субтипа вируса [8]. Это может привести к ускоренной элиминации более чувствительных к ПППД штаммов ВГС и изменить текущий генотипический ландшафт. Согласно опубликованным данным, в Республике Беларусь на протяжении 2004–2018 гг. субтип 1b (61,6%) доминировал, далее в убывающем порядке следовали субтипы 3a (26,5%), 1a (6,5%) и генотип 2 (3,1%), представленный субтипами 2a (1,9%), 2c (0,7%) и 2k (0,5%). Доля 4d субтипа и рекомбинантной формы RF2k/1b в общей генотипической структуре составляет менее 2,0% [9].

ПППД в стране стали доступны с 2018 года и в настоящее время софосбувир (ингибитор NS5B-белка), ледипасвир, велпатасвир, даклатасвир (ингибиторы NS5A-белка) включены в клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С» в Республике Беларусь (постановление Минздрава РБ от 19.03.2019 № 19). Несмотря на эффективность терапии ВГС-инфекции, выявление резистентности остается важной стратегией, позволяющей персонализировать выбор схемы повторного лечения среди ВГС-инфицированных лиц с неудачей терапии. Данные о генотипической лекарственной устойчивости к ПППД при хроническом гепатите С (ХГС), полученные для Республики Беларусь, до настоящего времени не были широко представлены.

Цель исследования – оценить спектр и распространенность мутаций лекарственной устойчивости в NS5A гене ВГС у пациентов с вирусологической неудачей терапии препаратами

прямого противовирусного действия по результатам исследования 2018–2024 гг.

Материал и методы

Исследование проведено на 675 пациентах с неэффективностью терапии ингибиторами NS5A. Материалом для исследования являлись образцы плазмы крови, собранные в период 2018–2024 гг. из всех регионов Республики Беларусь.

Выделение РНК и генотипирование ВГС проводили методом секвенирования по Сэнгеру фрагментов генома Core/E1 и NS5B в соответствии с ранее описанной методикой [9]. Секвенирование амплифицированных фрагментов по Сэнгеру было выполнено на генетическом анализаторе ABI Prism 3500 (Applied Biosystems, США). Определение генотипов/субтипов ВГС осуществлялось методами филогенетического анализа исследуемых последовательностей в сравнении с референсными последовательностями, полученными из международной базы данных GenBank. Поиск генетически близких референс-последовательностей ВГС осуществляли с помощью онлайн-программы BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). Филогенетические деревья строились с применением алгоритма ML (Maximum Likelihood) в программе PHYL (Phylogenetic Maximum Likelihood) с моделью замены нуклеотидов GTR. Оптимизация топологии дерева – Best of NNIs and SPRs. После идентификации субтипа ВГС выполнялось определение мутаций лекарственной резистентности к ингибиторам NS5A белка с использованием специфических праймеров для каждого из субтипов ВГС – 1a, 1b, 3a, 2a, 2c и 4d согласно ранее описанной методике [10, 11].

Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica v.10.

Результаты и обсуждение

Характеристика популяции. В анализируемой когорте было 77,0% (n=520) мужчин и 23,0%

женщин (n=155), средний возраст которых составил 45,9 лет с наибольшей долей пациентов в возрастных группах 30–49 лет (67,6%, n=456) и старше 50 лет (30,5%, n=206). На возрастную группу менее 30 лет приходилось 13 респондентов (1,9%). Распределение пациентов по возрастным группам, полу и генетическим вариантам представлено в таблице 1.

Генотипирование вируса гепатита С. Согласно полученным данным, в период 2018–2024 гг. в исследуемой группе пациентов доминировал генотип 3 (58,4%, n=394), представленный исключительно субтипом 3a. Второе место по распространенности занял генотип 1 (37,6%, n=254). В его структуре преобладал субтип 1b (24,4%, n=165), который встречался почти в 2 раза чаще субтипа 1a (13,2%, n=89). Суммарная доля редких вариантов составила 4,0% (n=27), среди них выявлены: рекомбинантная форма 2k/1b (n=14, 2,1%), субтипы 2a (0,6%, n=4), 2c (0,6%, n=4) и 4d (0,7%, n=5) (рис. 1, табл. 1).

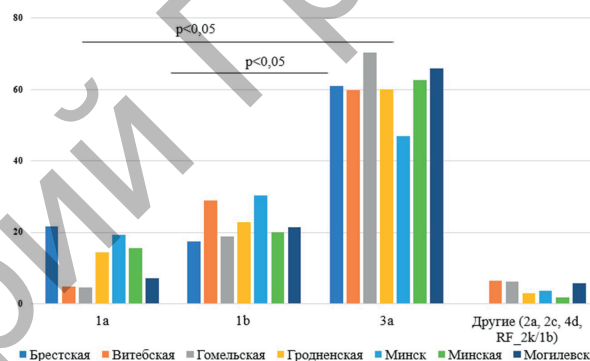


Рисунок 1 – Распределение генетических вариантов ВГС по регионам проживания пациентов (число пациентов, абс.)
Figure 1 – Distribution of HCV genetic variants by patient regions of residence (number of patients, abs.)

Ранее использующиеся схемы терапии на основе интерферона и рибавирина были недостаточно эффективны при генотипе 1b [12]. В нашем регионе этот субтип является доминирующим (61,6%) [13], что коррелирует с общемировыми тенденциями его распространения [14, 15]. В России также более половины всех

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрастным группам, полу, генетическим вариантам ВГС (число пациентов, абс.)

Table 1 – Distribution of patients by age groups, gender, genetic variants of HCV (number of patients, abs.)

Показатель	Всего	Генетический вариант ВГС						
		1a, (n=89)	1b, (n=165)	2a, (n=4)	2c, (n=4)	RF_2k1b, (n=14)	3a, (n=394)	4d, (n=5)
Мужчины	520	65	121	4	4	10	313	3
Женщины	155	24	44	0	0	4	81	2
Средний возраст, лет	45,9	41,7	48,7	56	49	43,6	45,7	35,8
Распределение пациентов по возрасту и генетическим вариантам, абс.								
≤30 лет	13	3	1	-	-	-	8	1
30–49 лет	456	77	97	1	2	11	264	4
≥50 лет	206	9	67	3	2	3	122	-

случаев ВГС-инфекции приходится на этот генетический вариант [16]. Результаты нашего исследования указывают на более широкую представленность 3-го генотипа среди исследуемых пациентов. По всей видимости, это не отражает общую динамику популяционной структуры ВГС в стране, а указывает на высокую клиническую значимость фармакорезистентности 3а субтипа, что находит подтверждение и в других исследованиях [17].

Анализ полиморфизмов и замен, связанных с устойчивостью к ингибиторам NS5A белка. Определение клинически значимых мутаций лекарственной устойчивости, ассоциированных со снижением чувствительности к ингибиторам NS5A, является ключевым прогностическим фактором при разработке индивидуальных схем терапии вирусного гепатита С. В ходе анализа 675 нуклеотидных последовательностей наличие RAS было подтверждено в 432 образцах (64,0%). Наибольшая частота встречаемости отмечена

для замены в позиции A62 (15,7%; n=106/675), сочетания A62+Y93H (16,4%; n=111/675) и мутации A30K (8,1%; n=55/675). Единичные замены выявлены в 25,9% случаев (n=176/675), комбинации из двух мутаций – в 33,9% (n=229/675), а сочетание трех замен детектировано в 4,1% (n=28/675) исследованных последовательностей.

Устойчивость к ПППД в значительной степени детерминирована количеством и профилем приобретенных RAS. Генетический барьер устойчивости может варьировать в зависимости от фармакологических особенностей препарата, а также генетического варианта ВГС [18–20]. В ходе проведенного анализа установлено, что распространенность вариантов ВГС со сниженной репликативной способностью значительно отличалась для разных генетических вариантов ВГС. Так, частота встречаемости RAS для субтипа 1а составила 23,6% (21/89), основные мутации представлены на рисунке 2. Для 1b и 3а субтипов частота выявления RAS оказалась значительно выше – 67,3% (111/165) и 75,9% (299/394) соответственно. В группе пациентов с рекомбинантной формой RF_2k/1b (n=14) лишь в одном случае идентифицирована двойная замена 92V+93H (7,1%, 1/14). У пациентов, инфицированных 2а, 2с и 4d субтипами ВГС (n=13), значимых RAS в NS5A домене детектировано не было.

Исследуемая выборка нуклеотидных последовательностей была дифференцирована по генетическим вариантам для оценки распределения ключевых RAS внутри 1а, 1b и 3а субтипов ВГС (рис. 2).

При анализе профилей резистентности 1а, 1b и 3а субтипов ВГС были установлены значимые различия в структуре замен, ассоциированных с RAS. Для субтипа 1а доминирующей RAS стала замена в локусе M28 (13,5%, 12/89), обуславливающая высокий уровень перекрестной резистентности к ингибиторам NS5A первого поколения – даклатавиру, ледипасвиру, омбитасвиру и элбасвиру. Кроме того, были идентифицированы значимые RAS в позициях A30R, L31M/V, Y93C и P58R, а также сочетанные мутации – M28V+A30K и M28V+P58R, ассоциированные с выраженным снижением чувствительности к указанным ПППД.

В группе пациентов, инфицированных 1b субтипом ВГС, преобладали RAS в позиции L31F/I/M (13,9%, 23/165), определяющие умеренную устойчивость к элбасвиру и леди-

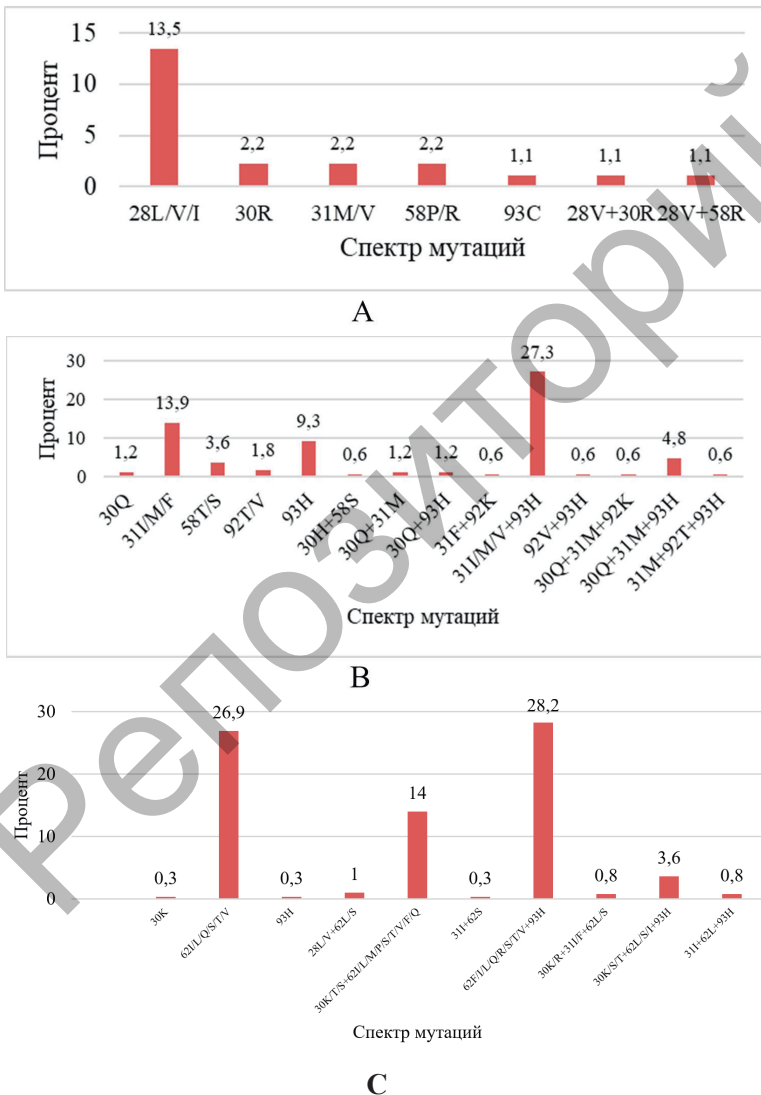


Рисунок 2 – Спектр и распространенность RAS 1а, 1b и 3а субтипов ВГС. А – субтип 1а, В – субтип 1b, С – субтип 3а
Figure 2 – Spectrum and prevalence of RAS 1a, 1b and 3a HCV subtypes. a, subtype 1a; b, subtype 1b; c, subtype 3a

пасвиру [21]. Однако особый интерес вызывают сочетанные замены Y93H (27,3%, 45/165), A30Q+L31M+Y93H (4,8%, 8/165), которые в совокупности с единичной заменой Y93H (9,1%, 15/165) формируют выраженную устойчивость ко всей группе ингибиторов NS5A белка, за исключением пибрентавира [22, 23].

При анализе позиций кодонов NS5A участка 3a субтипа установлена высокая частота встречаемости мутаций в позиции 62, которая детектировалась в 26,9% (n=106/394) случаев в виде моноварианта, определяющего снижение чувствительности к даклатавиру. В 48,2% (190/394) анализируемых последовательностей указанная мутация встречалась в сочетании с другими заменами: A30K/T/S (14,0%, 55/394), Y93H (28,2%, 111/394), M28L/V (1,0%, 4/394), A30K+L31I/F (0,8%, 3/394), A30K+Y93H (3,6%, 14/394) и L31I+Y93H (0,8%, 3/394). Следует отметить, что разнообразие профиля RAS в нашем исследовании у 1b субтипа значительно превосходило спектр мутаций 1a и 3a вариантов вируса.

Результаты проведенного анализа позволили определить широкий спектр мутаций в NS5A домене у пациентов с опытом применения ПППД. Большинство идентифицированных замен, ассоциированных с лекарственной резистентностью, детально охарактеризованы и их вклад в снижение эффективности безинтерфероновых режимов терапии подтвержден результатами исследований [23, 24].

Проблема резистентности ВГС становится все более масштабной по мере роста доступности терапии ПППД. На это указывают и данные итальянских авторов, обнаруживших клинически значимые мутации у 52,0% пациентов с неэффективностью схем, включавших ингибиторы NS5A. Как и в нашей работе, исследователи отметили статистически значимую зависимость частоты выявления мутаций резистентности от генетического варианта вируса.

Представленные результаты подтверждают, что лекарственная устойчивость ВГС остается острой проблемой для пациентов, не ответивших на первичную терапию. Это подчеркивает значимость тестирования на резистентность, что полностью соответствует актуальным рекомендациям EASL [25]. В условиях широкого применения ПППД в стране и в мире наши данные могут послужить основой для мониторинга эволюции ВГС и позволят систематизировать дальнейшее наблюдение за изменениями в структуре резистентности вируса.

Выводы

1. В период 2018–2024 гг. в структуре генотипов ВГС у пациентов с неэффективностью терапии ПППД отмечено превалирование субтипа 3a. Данная тенденция, вероятно, обусловлена не эпидемиологическими сдвигами в популяции, а более высоким уровнем фармакорезистентности данного субтипа к применяемым схемам лечения в сравнении с субтипом 1b.

2. Анализ выявил высокую распространенность мутаций резистентности в домене NS5A: замены, снижающие чувствительность к ПППД, обнаружены у 64,0% пациентов независимо от субтипа вируса.

3. Распространенность и структура RAS напрямую зависят от генетического варианта вируса: наибольшая частота выявлена у субтипов 3a (75,9%) и 1b (67,3%), минимальная значимая частота зафиксирована у субтипа 1a (23,6%) и рекомбинантной формы RF_2k/1b (7,1%). У субтипов 2a, 2c и 4d клинически значимых мутаций в исследованной выборке обнаружено не было.

4. Для каждого из основных субтипов ВГС определены ключевые RAS, которые существенно снижают эффективность терапии ПППД: для субтипа 1a – M28V/L/I; субтипа 1b – A30Q, L31M, Y93H; субтипа 3a – A62L/Q/S/T/I, A30K, Y93H.

5. Исследование показало высокую долю сложных профилей резистентности: комбинации из двух и трех мутаций встречаются чаще, чем единичные замены. Наличие множественных RAS значительно повышает генетический барьер устойчивости и требует коррекции стандартных схем лечения.

6. Внедрение оптимизированного метода секвенирования и биоинформатической обработки данных обеспечило высокую точность детекции мутаций лекарственной устойчивости к ПППД для различных субтипов ВГС, включая 1a, 1b, 3a, 2 и 4 генотипов.

7. Полученные данные подтверждают клиническую значимость мониторинга RAS как определяющего прогностического фактора при инициации терапии ингибиторами NS5A, особенно у пациентов с предшествующим неэффективным опытом лечения. Систематизация сведений о профиле и распространенности RAS является фундаментом для реализации принципов персонализированной медицины, совершенствования эпидемиологического надзора и достижения целевых показателей глобальной стратегии по элиминации ВГС.

References

- World Health Organization. Consolidated strategic information guidelines for viral hepatitis: planning and tracking progress towards elimination [Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2018. Available from: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/4caae558-7d93-4292-b53f-03a061d2fead/content>
- World Health Organization. Hepatitis C [Internet]. 2024. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- Geddawy A, Ibrahim YF, Elbahie NM, Ibrahim MA. Direct acting anti-hepatitis C virus drugs: clinical pharmacology and future direction. *J Transl Int Med*. 2017;5(1):8-17. doi: 10.1515/jtim-2017-0007.
- Di Maio VC, Barbaliscia S, Teti E, Fiorentino G, Milana M, Paolucci S, Pollicino T, Morsica G, Starace M, Bruzzzone B, Gennari W, Micheli V, Yu La Rosa K, Foroghi L, Calvaruso V, Lenci I, Polilli E, Babudieri S, Aghemo A, Raimondo G, Sarmati L, Coppola N, Pasquazzi C, Baldanti F, Parruti G, et al. HCV Virology Italian Resistance Network Group (Vironet C). Resistance analysis and treatment outcomes in hepatitis C virus genotype 3-infected patients within the Italian network VIRONET-C. *Liver Int*. 2021;41(8):1802-1814. doi: 10.1111/liv.14797.
- Papaluca T, O'Keefe J, Bowden S, Doyle JS, Stooze M, Hellard M, Thompson AJ. Prevalence of baseline HCV NS5A resistance associated substitutions in genotype 1a, 1b and 3 infection in Australia. *J Clin Virol*. 2019;120:84-87. doi: 10.1016/j.jcv.2019.09.011.
- Buti M, Esteban R. Management of direct antiviral agent failures. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(4):432-438. doi: 10.3350/cmh.2016.0107.
- Di Stefano M, Faleo G, Farhan Mohamed AM, Morella S, Bruno SR, Tundo P, Fiore JR, Santantonio TA. Resistance associated mutations in HCV patients failing DAA treatment [Internet]. *New Microbiol*. 2021;44(1):12-18. Available from: https://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati_pdf/2021/1/12.pdf
- HCV Resistance Primer [Internet]. 2022. Available from: <https://www.hcvguidelines.org/guidance/hcv-resistance-primer/>
- Gasich EL, Eremin VF. Geneticheskoe raznoobrazie virusa gepatita C v Respublike Belarus [Genetic diversity of hepatitis C virus in Belarus]. *Zdravoohranenie [Healthcare]*. 2016;10:24-29. edn: YHCSPN. (Russian).
- Gasich EL, Kabankova AN, Gudel AS, inventors. Metod vyjavlenija mutacij lekarstvennoj ustojchivosti 1A i 3A podgenotipov virusa gepatita C k inhibitoram replikacii virusa. Instrukcija po primeneniju BY № 022-1221. 2022 June 10 [Internet]. Minsk; 2022. 14 p. Available from: https://www.belriem.by/images/docs/instruction_main/022-1221_10.06.2022.pdf (Russian).
- Gasich EL, Bunas AS, Gudel AS, Kanonchik ES, inventors. Metod vyjavlenija mutacij lekarstvennoj ustojchivosti 1B podgenotipa virusa gepatita C k inhibitoram replikacii virusa. Instrukcija po primeneniju BY № 075-0519. 2019 June 28 [Internet]. Minsk; 2019. 14 p. Available from: https://www.belriem.by/images/docs/instruction_main/075-0519_28.06.2019.PDF (Russian).
- Sagir A. Hepatitis treatment in the last 20 years: a short review. *Arch Gastroenterol Res*. 2020;1(1):1-3. doi: 10.33696/Gastroenterology.1.001.
- Gasich E, Eremin VF, Sasinovich S, Domnich M, Nemira A, Pashkovich V, Biskina N. Sequence diversity of hepatitis C virus in Belarus. *J Clin Virol*. 2015;69:232. doi: 10.1016/j.jcv.2015.06.033.
- Guntipalli P, Pakala R, Kumari Gara S, Ahmed F, Bhatnagar A, Endaya Coronel MK, Razzack AA, Solimando AG, Thompson A, Andrews K, Enebong Nya G, Ahmad S, Ranaldo R, Cozzolongo R, Shahini E. Worldwide prevalence, genotype distribution and management of hepatitis C. *Acta Gastroenterol Belg*. 2021;84(4):637-656. doi: 10.51821/84.4.015.
- Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7824-40. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7824.
- Pimenov N, Kostyushev D, Komarova S, Fomicheva A, Urtikov A, Belaia O, Umbetova K, Darvina O, Tsapkova N, Chulanov V. Epidemiology and genotype distribution of hepatitis C virus in Russia. *Pathogens*. 2022;11(12):1482. doi: 10.3390/pathogens11121482.
- Rodrigues JPV, Campos GRF, Bittar C, Martinelli ALC, Campos MSA, Pereira LRL, Rahal P, Souza FF. Selection dynamics of HCV genotype 3 resistance-associated substitutions under direct-acting antiviral therapy pressure. *Braz J Infect Dis*. 2022;26(6):102717. doi: 10.1016/j.bjid.2022.102717.
- Lu J, Feng Y, Chen L, Zeng Z, Liu X, Cai W, Wang H, Guo X, Zhou H, Tao W, Xie Q. Subtype-specific prevalence of hepatitis C virus NS5A resistance associated substitutions in Mainland China. *Front Microbiol*. 2019;10:535. doi: 10.3389/fmicb.2019.00535.
- Kliemann DA, Tovo CV, Gorini da Veiga AB, Machado AL, West J. Genetic barrier to direct acting antivirals in HCV sequences deposited in the European databank. *PLoS One*. 2016;11(8):e0159924. doi: 10.1371/journal.pone.0159924.
- Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J Hepatol*. 2016;64(2):486-504. doi: 10.1016/j.jhep.2015.09.011.
- Kai Y, Hikita H, Tatsumi T, Nakabori T, Saito Y, Morishita N, Tanaka S, Nawa T, Oze T, Sakamori R, Yakushijiin T, Hiramatsu N, Suemizu H, Takehara T. Emergence of hepatitis C virus NS5A L31V plus Y93H variant upon treatment failure of daclatasvir and asunaprevir is relatively resistant to ledipasvir and NS5B polymerase nucleotide inhibitor GS-558093 in human hepatocyte chimeric mice. *J Gastroenterol*. 2015;50(11):1145-1151. doi: 10.1007/s00535-015-1108-6.
- Lawitz E, Poordad F, Wells J, Hyland RH, Yang Y, Dvory-Sobol H, Stamm LM, Brainard DM, McHutchison JG, Landaverde C, Gutierrez J. Sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir with or without ribavirin in direct-acting antiviral-experienced patients with genotype 1 hepatitis C virus. *Hepatology*. 2017;65(6):1803-1809. doi: 10.1002/hep.29130.
- Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG, Bon D, Silk R, Gross C, Price A, Sajadi M, Sidharthan S, Sims Z, Herrmann E, Hogan J, Teferi G, Talwani R, Proschan M, Jenkins V, Kleiner DE, Wood BJ, Subramanian GM, Pang PS, McHutchison JG, Polis MA, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA*. 2015;313(12):1232-1239. doi: 10.1001/jama.2015.1373.
- Geno2pheno [hcv 0.92] [Internet]. Available from: <https://hcv.geno2pheno.org/index.php>
- European Association for the Study of the Liver; Clinical Practice Guidelines Panel; Chair; EASL Governing Board representative; Panel members. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020;73(5):1170-1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках задания 4.2.49 «Изучить современные эпидемиологические и молекулярно-генетические аспекты циркуляции вируса гепатита С в условиях воздействия внешних факторов – противовирусной терапии и миграции населения» подпрограмма «Фундаментальные аспекты медицинской науки» ГПНИ «Трансляционная медицина» (номер государственной регистрации 20250244 от 24.03.2025).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Гасич Елена Леонидовна, д-р биол. наук, доц., государственное учреждение «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, e-mail: elena.gasich@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3662-3045

Коско Анастасия Дмитриевна, государственное учреждение «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, e-mail: kosko.ad@gmail.com, ORCID: 0009-0001-4237-5893

Жаворонок Сергей Владимирович, д-р мед. наук, проф., Белорусский государственный медицинский университет, e-mail: zhavoronok.s@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9727-1103

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 4.2.49 «To study modern epidemiological and molecular genetic aspects of the circulation of the hepatitis C virus under the influence of external factors – antiviral therapy and population migration» subprogram «Fundamental aspects of medical science» of the State Program for Scientific Research «Translational Medicine» (state registration number of scientific research 20250244).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Gasich Elena L., MD (Biology), Associate Professor, State Institution "Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health" of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: elena.gasich@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3662-3045

Kasko Anastasiya D., State Institution "Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health" of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: kosko.ad@gmail.com, ORCID: 0009-0001-4237-5893

Zhavoronok Sergey V., MD (Medicine), Professor, Belarusian State Medical University, e-mail: zhavoronok.s@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9727-1103

Поступила: 24.03.2026

Принята к печати: 28.04.2026

Received: 24.03.2026

Accepted: 28.04.2026