



В. М. МИЦУРА, С. В. ЖАВОРОНОК, Е. В. ВОРОПАЕВ,
О. В. ОСИПКИНА, Д. В. ТЕРЕШКОВ

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-28В У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

Гомельский государственный медицинский университет, Белорусский государственный медицинский университет, Гомельская областная инфекционная клиническая больница

Цель. Определить частоту встречаемости и клиническое значение полиморфизмов гена интерлейкина-28В (IL28В) у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС).

Материал и методы. Обследовано 106 пациентов с ХГС (67% — мужчины; 16% — в стадии цирроза печени; 63% — с 1-м генотипом вируса) в инфекционном стационаре. Лечение препаратами интерферона (IFN) и рибавирина (RBV) получали 72 пациента. Методом полимеразной цепной реакции определяли единичные нуклеотидные полиморфизмы (SNP) гена IL28В 39743165Т>G (rs8099917) и SNP 39738787С>Т (rs12979860).

Результаты. «Благоприятные» аллельные варианты SNP гена IL28В у пациентов с ХГС встречались реже, чем в популяции Европейского региона. У лиц с 1-м генотипом вируса гепатита С (ВГС) чаще встречаются мутантные аллели в SNP 39738787С>Т ($P=0,005$), чем у пациентов с иными генотипами вируса. Выявлены более высокие значения АЛТ ($P=0,016$) у лиц с генотипом СС 39738787С>Т по сравнению с носителями генотипов СТ и ТТ. Ответ на терапию IFN/RBV был выше при наличии у пациентов «благоприятных» вариантов ТТ (SNP 39743165Т>G) и СС (SNP 39738787С>Т), при вариантах GG и ТТ соответственно ни один из обследованных с 1-м генотипом ВГС на терапию не ответил.

Заключение. Обследование на SNP 39738787С>Т гена IL28В перед началом терапии IFN/RBV можно рекомендовать всем пациентам с 1-м генотипом ВГС в качестве прогностического фактора ответа на лечение.

Ключевые слова: полиморфизм гена IL28В, хронический гепатит С, интерферонотерапия.

В мире около 130—170 млн человек инфицированы вирусом гепатита С (ВГС). Распространенность ВГС в мировой популяции составляет примерно 2,2—3,0%. Хронизация инфекции отмечается у большинства инфицированных лиц, лишь у 10—20% пациентов происходит самостоятельная элиминация вируса. Хронический гепа-

тит С (ХГС) характеризуется прогрессированием фиброза печени и в 20—30% случаев приводит к циррозу печени, риск развития гепатоцеллюлярной карциномы составляет 4% [1, 2].

Стандартом медицинской помощи пациентам с ХГС в большинстве развитых стран является комбинированная терапия пегилированным интерфероном- α (ИФН- α) и рибавирином (PegIFN/RBV) [3—5]. Критерием эффективности лечения считается достижение стойкого вирусологического ответа (СВО), который определяется как отрицательный результат при исследовании РНК вируса методом ПЦР через 6 мес после завершения лечения. Ведущим предиктором эффективности лечения является генотип вируса. Эффективность лечения в настоящее время составляет 54—56%: 40—50% — среди пациентов с 1-м генотипом ВГС и 70—80% — среди пациентов со 2-м и 3-м генотипами ВГС [3, 4]. Предпринимаются попытки индивидуализировать продолжительность лечения, основываясь на генотипе вируса и вирусологическом ответе в процессе терапии. Особое внимание уделяется прогнозированию результатов лечения у пациентов с 1-м генотипом ВГС, поскольку они хуже отвечают на лечение PegIFN/RBV [3, 5].

При ХГС прогрессирование заболевания связано преимущественно не с вирусологическими факторами, а с особенностями макроорганизма. Исследования показали, что определенное влияние на развитие фиброза, результат лечения и его побочные эффекты, а также возможность самостоятельного выздоровления при заражении ВГС оказывают генетические факторы [6]. Фармакогенетика — наука на стыке медицинской генетики и клинической фармакологии, изучающая значение наследственности в реакции организма на медикаменты. С позиций фармакогенетики, восприимчивость пациентов с ХГС к интерферонотерапии зависит от экспрессии в ткани печени стимулированных интерфероном генов, которые в результате и оказывают противовирусный эффект на ВГС [7, 8].

В последнее время активно изучается полиморфизм гена интерлейкина-28В (IL28В). Он является представителем ИФН- λ , или интерферонов 3-го типа, обладающих сильным противовирусным действием в отношении ВГС. Отмечено, что единичные нуклеотидные замены (SNP) в гене

IL28B значительно коррелируют с ответом на лечение пациентов препаратами PegIFN/RBV [9—13]. Более высокую прогностическую ценность для пациентов с 1-м генотипом ВГС имеют следующие SNP: 39743165T>G (*rs8099917*) [9, 11] и 39738787C>T (*rs12979860*) [10, 13] гена IL28B (классификация NCBI). Аллель С в *rs12979860* ассоциируется с повышенной вирусной нагрузкой, со спонтанным клиренсом ВГС и с вирусологическим ответом во время лечения [10—14]. С.-Y. Lin и соавт. показали, что *rs12979860* из 10 изученных SNP гена IL28B — самый сильный предиктор для вирусологического ответа у пациентов с ХГС с 1-м генотипом ВГС при лечении PegIFN/RBV, аллель С *rs12979860* является предиктором быстрого снижения вирусной нагрузки и достижения вирусологического ответа после 4 нед лечения [14, 15]. Другим наиболее часто изучаемым вариантом полиморфизма является *rs8099917*, также отражающий СВО у пациентов с 1-м генотипом ВГС [9, 11, 13]. Окончательно тип SNP, наиболее влияющий на СВО, еще не определен.

Современные возможности лабораторной диагностики позволяют определять SNP различных генов, в том числе и IL28B, поэтому врач может заранее оценить вероятность ответа на терапию, а значит, взвесить риск и пользу лечения конкретного пациента. На основе этих SNP разрабатываются подходы к персонализированной терапии [16].

В 2011 г. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) признала, что определение полиморфизмов гена IL28B может помочь в оценке вероятности ответа пациента с 1-м генотипом ВГС на терапию PegIFN/RBV, однако оно не должно быть использовано для отказа от лечения пациентов с выраженным фиброзом. Полиморфизмы гена IL28B могут в меньшей степени помочь спрогнозировать ответ на лечение у пациентов с инфекцией, вызванной ВГС 2-го и 3-го генотипов [5]. По мнению N. H. Afdhal и соавт., хотя генотипирование IL28B является очень хорошим предиктором СВО у пациентов с ВГС с 1-м генотипом, его способность к прогнозированию у каждого отдельного пациента не является абсолютной. Поэтому генотипирование IL28B не должно быть единственным фактором при выборе стратегии и продолжительности лечения [8].

В настоящее время продолжают активно изучать влияние различных SNPs гена IL28B на исход лечения пациентов с ХГС. Предполага-

ют, что генотипирование *rs12979860* и *rs8099917* перед началом противовирусного лечения позволит выбрать оптимальную продолжительность лечения у пациентов с 1-м генотипом ВГС. Роль данных полиморфизмов в прогрессировании заболевания также нуждается в изучении.

Цель настоящей работы — определение частоты встречаемости и клинического значения полиморфизмов гена интерлейкина-28В у пациентов с ХГС.

Материал и методы

Обследовали 106 пациентов с ХГС, госпитализированных в отделение хронических гепатитов Гомельской областной инфекционной клинической больницы. Среди них — 71 (67%) мужчина и 35 (33%) женщин 16—75 лет (средний возраст составил $41,7 \pm 1,1$ года). У 17 (16%) пациентов имелись признаки цирроза печени. Генотип вируса определялся у 93 пациентов, у 63,4% из них — 1-й. Противовирусную терапию получали 72 пациента с ХГС: 51 — с использованием стандартного интерферона (IFN) и RBV, 21 — PegIFN/RBV. Некоторые пациенты на момент проведения исследования продолжали лечение, поэтому эффект терапии оценен у 62 обследованных.

Для выявления SNP 39743165T>G (*rs8099917*) и SNP 39738787C>T (*rs12979860*) гена IL28B (классификация NCBI) применяли метод ПЦР-ПДРФ (полиморфизм длин рестриционных фрагментов).

Материалом для исследований служили ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической крови с использованием коммерческих реагентов для выделения ДНК из клинического материала «Цитолизин» фирмы «АмплиСенс» (Россия). Используемые праймеры синтезировала фирма «Primetech» (Беларусь). Для проведения ПЦР, электрофоретической детекции и рестриционного анализа применяли реагенты фирмы «ThermoScientific» (Литва). Детекцию продуктов ПЦР проводили с помощью гель-электрофореза, достоверность полученных данных подтверждена с помощью мелтинга (плавление) рестриционных фрагментов.

Для сравнения частоты выбранных вариантов полиморфизма гена IL28B с популяцией Европейского региона брали частоты полиморфизмов из базы данных GenBank NCBI.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы

STATISTICA 6.0. Использовали непараметрические критерии: Манна—Уитни — для сравнения в независимых группах, χ^2 , или точный критерий Фишера, — для сравнения частот в квадратах 2×2 . Для описания данных применяли медиану (Me) и интерквартильный размах [25—75%]. Статистически значимой считали 95% вероятность различий ($P < 0,05$). Для расчета 95% доверительного интервала (95% ДИ) в оценке долей использовали откорректированный метод Вальда.

Результаты и обсуждение

У 106 пациентов определили частоту встречаемости SNP 39743165T>G гена IL28B. Генотип ТТ выявлен у 56 (52,8%) пациентов, TG — у 41 (38,7%), GG — у 9 (8,5%). Для сравнения частоты носительства мутантного аллеля G с данными литературы проанализировали базу данных GenBank, в результате чего было найдено исследование 226 лиц, проведенное в Европейском регионе [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=8099917]. Генотип ТТ выявлен у 72,6% пациентов, TG — у 24,8%, GG — у 2,7% (табл. 1).

Частота носительства мутантного аллеля G составила 27,8%, в популяции HarMap-CEU ss44192664 — 15% ($\chi^2=15,3$, $P=0,0001$). Это можно объяснить спецификой эксперимента: в настоящем исследовании обследовали пациентов с хроническими формами ВГС, в то время как аллель G чаще встречается у пациентов с хронизацией инфекции по сравнению с реконвалесцентами [9, 10].

Анализ SNP 39738787C>T [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=12979860] проводили у 104 пациентов (в 2 образцах наблюдали ингибирование ПЦР). Генотип CC выявлен у 38 (36,5%) пациентов, CT — у 48 (46,2%), TT — у 18 (17,3%). Поскольку в GenBank мы не нашли информацию о частоте генотипов в европейской популяции, то в качестве группы сравнения взяли группу обследованных европейцев (642 человека) из исследования зарубежных авторов [14]. В группе сравнения генотип CC выявлен в 52,4% случаев, CT — в 39,7%, TT — у 7,9% пациентов (табл. 2).

Частота встречаемости аллеля C, который ассоциируется с более частым спонтанным клиренсом ВГС (самопроизвольное выздоровление от инфекции), в общей популяции России составляет 61,4—64,1% [14], в группе сравнения из Европы — 72,3%. В нашем исследовании у пациентов с ХГС она составила 59,6% (значимо ниже по сравнению с группой контроля; $\chi^2=13,8$; $P=0,0002$).

Сравнивали результаты исследования частот SNP 39743165T>G и 39738787C>T. Совпадение «благоприятных» генотипов ТТ и СС отмечалось соответственно у 37 (35,6%) пациентов, гетерозиготных вариантов TG и CT — у 34 (32,7%), мутантных вариантов GG и TT — у 8 (7,7%). У 13 (12,5%) обследованных «благоприятный» генотип ТТ (SNP 39743165T>G) сочетался с генотипом CT (SNP 39738787C>T). «Неблагоприятный» генотип (SNP 39738787C>T) TT у 6 (5,8%) пациентов сочетался с генотипом (SNP 39743165T>G) TG и у 4 (3,9%) — с генотипом ТТ.

Таблица 1

Частота встречаемости (%) генотипов и аллелей по SNP 39743165T>G гена IL28B у обследованных пациентов и в контрольной группе из базы данных GenBank

Группа	Частота генотипов (95% ДИ)			Частота аллелей (95% ДИ)	
	ТТ	TG	GG	T	G
Пациенты с ХГС (n=106)	52,8 [43,4—62,1]	38,7 [30,0—48,2]	8,5 [4,4—15,5]	72,2 [65,8—77,8]	27,8 [22,2—34,2]
HarMap-CEU ss44192664 (n=226)	72,6 [66,4—78,0]	24,8 [19,6—30,8]	2,7 [1,1—5,8]	85,0 [81,4—88,0]	15,0 [12,0—18,7]

Таблица 2

Частота встречаемости (%) генотипов и аллелей по SNP 39738787C>T гена IL28B у обследованных пациентов и в группе сравнения

Группа	Частота генотипов (95% ДИ)			Частота аллелей (95% ДИ)	
	СС	СТ	ТТ	C	T
Пациенты с ХГС (n=104)	36,5 [27,9—46,1]	46,2 [36,9—55,7]	17,3 [11,2—25,8]	59,6 [52,8—66,1]	40,4 [34,0—47,2]
Группа сравнения (n=642) [14]	52,4 [48,5—56,2]	39,7 [36,0—43,6]	7,9 [6,1—10,3]	72,3 [69,7—74,6]	27,7 [25,4—30,2]

У 93 пациентов с различными вариантами гена IL28B вне зависимости от назначенной терапии и ее эффективности проанализировали генотипы вируса ВГС (1-й или не 1-й). Отмечено, что у лиц с различными генотипами вируса частота вариантов SNP гена IL28B различается, причем у пациентов с 1-м генотипом ВГС несколько чаще встречаются мутантные аллели SNP 39743165T>G (57,6% и 38,2% соответственно; $\chi^2=3,24$; $P=0,07$) и значимо чаще — SNP 39738787C>T (75,9% и 30,8% соответственно; $\chi^2=7,84$; $P=0,005$).

Сравнивали различные варианты SNP в 2 группах: с прогрессированием ХГС (развитие выраженного фиброза или цирроза) — 22 пациента и отсутствием прогрессирования (при наблюдении более 10 лет прогрессии фиброза не отмечено) — 22 пациента. Частота встречаемости генотипа SNP 39743165T>G и таковая SNP 39738787C>T не различалась ($\chi^2=0,37$, $P=0,54$ и $\chi^2=0,05$, $P=0,83$ соответственно).

При сравнении содержания АЛТ в группах с различными генотипами (SNP 39743165T>G) с помощью метода Манна—Уитни не выявлено значимых различий ($P=0,22$). Вирусная нагрузка также не различалась ($P=0,85$). Более высокие показатели АЛТ (114 [69—180,6] МЕ/л) отмечены у пациентов с генотипом СС (SNP 39738787C>T) по сравнению с генотипами СТ и ТТ (69,8 [54,1—111] МЕ/л; $P=0,016$). Возможно, это свидетельствует о более эффективном иммунном ответе у лиц с генотипом СС, который сопровождается большей выраженностью синдрома цитолиза. Вирусная нагрузка ВГС в этих группах значимо не различалась ($P=0,59$).

Для исследования роли вариантов SNP гена IL28B в эффективности противовирусного лечения ХГС обследовали 72 пациента, которые получали препараты IFN и RBV. Среди них 1-й генотип ВГС имели 47 (65,3%) человек, 2-й или 3-й — 25 (34,7%) пациентов. Проанализировали результаты лечения препаратами интерферона (виру-

сологический ответ в конце курса лечения или СВО) 61 пациента с ХГС, остальные продолжают лечение или досрочно прервали курс терапии. На лечение ответили 14 (31,8%) из 44 пациентов, получавших IFN и RBV, и 8 (47,1%) из 17 обследованных, получавших PegIFN/RBV. Учитывая, что частота ответа в этих двух группах различалась несущественно ($\chi^2=1,21$, $P=0,27$), для дальнейшего анализа они были объединены.

Проанализировали частоту ответа на противовирусное лечение у пациентов с ХГС с различными аллельными вариантами гена IL28B и у лиц с 1-м генотипом ВГС (табл. 3). Ответ на терапию был ниже у лиц с 1-м генотипом ВГС по сравнению с пациентами с другими генотипами ($\chi^2=19,5$; $P<0,0001$).

При сравнении частот «благоприятных» гомозиготных носительств ТТ и СС у ответивших и не ответивших на терапию интерфероном выявлено, что частота генотипа ТТ (SNP 39743165T>G) несколько выше у первых, чем у вторых — 59,1% и 43,6% соответственно ($\chi^2=1,4$; $P=0,24$). Частота встречаемости СС (SNP 39738787C>T) у ответивших значительно выше, чем у неответивших — 50,0% и 21,9% соответственно ($\chi^2=9,3$; $P=0,002$). Ответ на лечение при наличии «неблагоприятных» гомозиготных вариантов GG (SNP 39743165T>G) или ТТ (SNP 39738787C>T) выявлен у лиц со 2-м или 3-м генотипом ВГС. Ни у одного из пациентов с 1-м генотипом ВГС ответа на терапию не было.

Рассчитывали отношение шансов (OR, 95% ДИ) ответа на терапию у пациентов с «благоприятным» генотипом ТТ (SNP 39743165T>G) по сравнению с носителями генотипов TG или GG — 1,9 [0,7—5,4]. Для генотипа СС (SNP 39738787C>T) по сравнению с генотипами СТ или ТТ, OR составило 4,6 [1,4—14,7]. Это доказывает более высокую прогностическую ценность определения SNP 39738787C>T по сравнению с SNP 39743165T>G.

Таблица 3

Частота встречаемости (%) ответа на противовирусное лечение у пациентов с ХГС с различными аллельными вариантами гена IL28B

SNP генов IL28B	Вариант генотипов	Ответ (95% ДИ)	
		Все пациенты	Пациенты с 1-м генотипом ВГС
IL28B 39743165T>G (n=61)	ТТ	43,3 [27,4—60,8]	29,4 [13,0—53,4]
	TG	32,0 [17,1—51,7]	10,5 [1,7—32,6]
	GG	16,7 [1,1—58,2]	0 [0—48,9]
IL28B 39738787C>T (n=61)	СС	61,1 [38,5—79,8]	50,0 [21,5—78,5]
	СТ	26,7 [14,0—44,7]	13,0 [3,7—33,0]
	ТТ	23,1 [7,5—50,9]	0 [0—32,1]

У 93 пациентов с различными вариантами гена IL28B вне зависимости от назначенной терапии и ее эффективности проанализировали генотипы вируса ВГС (1-й или не 1-й). Отмечено, что у лиц с различными генотипами вируса частота вариантов SNP гена IL28B различается, причем у пациентов с 1-м генотипом ВГС несколько чаще встречаются мутантные аллели SNP 39743165T>G (57,6% и 38,2% соответственно; $\chi^2=3,24$; $P=0,07$) и значимо чаще — SNP 39738787C>T (75,9% и 30,8% соответственно; $\chi^2=7,84$; $P=0,005$).

Сравнивали различные варианты SNP в 2 группах: с прогрессированием ХГС (развитие выраженного фиброза или цирроза) — 22 пациента и отсутствием прогрессирования (при наблюдении более 10 лет прогрессии фиброза не отмечено) — 22 пациента. Частота встречаемости генотипа SNP 39743165T>G и таковая SNP 39738787C>T не различалась ($\chi^2=0,37$, $P=0,54$ и $\chi^2=0,05$, $P=0,83$ соответственно).

При сравнении содержания АЛТ в группах с различными генотипами (SNP 39743165T>G) с помощью метода Манна—Уитни не выявлено значимых различий ($P=0,22$). Вирусная нагрузка также не различалась ($P=0,85$). Более высокие показатели АЛТ (114 [69—180,6] МЕ/л) отмечены у пациентов с генотипом СС (SNP 39738787C>T) по сравнению с генотипами СТ и ТТ (69,8 [54,1—111] МЕ/л; $P=0,016$). Возможно, это свидетельствует о более эффективном иммунном ответе у лиц с генотипом СС, который сопровождается большей выраженностью синдрома цитолиза. Вирусная нагрузка ВГС в этих группах значимо не различалась ($P=0,59$).

Для исследования роли вариантов SNP гена IL28B в эффективности противовирусного лечения ХГС обследовали 72 пациента, которые получали препараты IFN и RBV. Среди них 1-й генотип ВГС имели 47 (65,3%) человек, 2-й или 3-й — 25 (34,7%) пациентов. Проанализировали результаты лечения препаратами интерферона (виру-

сологический ответ в конце курса лечения или СВО) 61 пациента с ХГС, остальные продолжают лечение или досрочно прервали курс терапии. На лечение ответили 14 (31,8%) из 44 пациентов, получавших IFN и RBV, и 8 (47,1%) из 17 обследованных, получавших PegIFN/RBV. Учитывая, что частота ответа в этих двух группах различалась несущественно ($\chi^2=1,21$, $P=0,27$), для дальнейшего анализа они были объединены.

Проанализировали частоту ответа на противовирусное лечение у пациентов с ХГС с различными аллельными вариантами гена IL28B и у лиц с 1-м генотипом ВГС (табл. 3). Ответ на терапию был ниже у лиц с 1-м генотипом ВГС по сравнению с пациентами с другими генотипами ($\chi^2=19,5$; $P<0,0001$).

При сравнении частот «благоприятных» гомозиготных носительств ТТ и СС у ответивших и не ответивших на терапию интерфероном выявлено, что частота генотипа ТТ (SNP 39743165T>G) несколько выше у первых, чем у вторых — 59,1% и 43,6% соответственно ($\chi^2=1,4$; $P=0,24$). Частота встречаемости СС (SNP 39738787C>T) у ответивших значительно выше, чем у неответивших — 50,0% и 21,9% соответственно ($\chi^2=9,3$; $P=0,002$). Ответ на лечение при наличии «неблагоприятных» гомозиготных вариантов GG (SNP 39743165T>G) или ТТ (SNP 39738787C>T) выявлен у лиц со 2-м или 3-м генотипом ВГС. Ни у одного из пациентов с 1-м генотипом ВГС ответа на терапию не было.

Рассчитывали отношение шансов (OR, 95% ДИ) ответа на терапию у пациентов с «благоприятным» генотипом ТТ (SNP 39743165T>G) по сравнению с носителями генотипов TG или GG — 1,9 [0,7—5,4]. Для генотипа СС (SNP 39738787C>T) по сравнению с генотипами СТ или ТТ, OR составило 4,6 [1,4—14,7]. Это доказывает более высокую прогностическую ценность определения SNP 39738787C>T по сравнению с SNP 39743165T>G.

Таблица 3

Частота встречаемости (%) ответа на противовирусное лечение у пациентов с ХГС с различными аллельными вариантами гена IL28B

SNP генов IL28B	Вариант генотипов	Ответ (95% ДИ)	
		Все пациенты	Пациенты с 1-м генотипом ВГС
IL28B 39743165T>G (n=61)	ТТ	43,3 [27,4—60,8]	29,4 [13,0—53,4]
	TG	32,0 [17,1—51,7]	10,5 [1,7—32,6]
	GG	16,7 [1,1—58,2]	0 [0—48,9]
IL28B 39738787C>T (n=61)	СС	61,1 [38,5—79,8]	50,0 [21,5—78,5]
	СТ	26,7 [14,0—44,7]	13,0 [3,7—33,0]
	ТТ	23,1 [7,5—50,9]	0 [0—32,1]

У лиц с генотипом СС (SNP 39738787C>T), получающих «стандартные» интерфероны, эффективность интерферонотерапии составила 56,3%, что выше, чем у обследованных с иными аллельными вариантами — 17,9% (OR 5,9 [1,5—23,6]).

Выводы

1. Частота выявления носительства мутантных аллелей G (SNP 39743165T>G) и T (SNP 39738787C>T) среди пациентов с хроническим вирусом гепатита С в Гомельском регионе выше, чем в Европейской популяции. Это подтверждает роль «благоприятных» аллелей в элиминации вируса при острой инфекции.

2. У пациентов с 1-м генотипом ВГС чаще встречаются мутантные аллели в SNP 39738787C>T ($P=0,005$). Эти факторы являются взаимно отягощающими и уменьшают вероятность ответа на терапию у данных пациентов.

3. Повышенные значения АЛТ у пациентов с хроническим гепатитом С чаще соответствовали варианту СС SNP 39738787C>T по сравнению с вариантами СТ и ТТ, что может свидетельствовать о большей активности иммунного цитолиза. Вирусная нагрузка ВГС в этих группах значимо не различалась. Связь полиморфизма гена IL28B с прогрессированием заболевания не выявлена.

4. Ответ на терапию ИФН- α и рибавирином выше при наличии у пациентов «благоприятных» вариантов ТТ (SNP 39743165T>G) и СС (SNP 39738787C>T), при гомозиготном носительстве «неблагоприятных» вариантов GG (SNP 39743165T>G) и ТТ (SNP 39738787C>T) ни один из обследованных с 1-м генотипом ВГС на терапию не ответил. Определение SNP 39738787C>T имеет более высокую прогностическую ценность по сравнению с определением SNP 39743165T>G.

5. Обследование на SNP 39738787C>T гена IL28B можно рекомендовать перед началом противовирусного лечения всем пациентам с 1-м генотипом ВГС в качестве прогностического фактора ответа на лечение. При «благоприятных» аллельных вариантах можно ожидать высокую эффективность лечения не только пегилированными, но и «стандартными» интерферонами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lavanchy D. // *Liver Int.*— 2009.— Vol. 29.— P. 74—81.
2. Seeff L. B. // *Hepatology.*— 2002.— Vol. 36.— P. s35—s46.
3. Ghany M. G., Nelson D. R., Strader D. B., et al. // *Hepatology.*— 2009.— Vol. 49.— P. 1335—1374.
4. McHutchison J. G., Lawitz E. J., Shiffman M. L., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 361.— P. 580—593.

5. *EASL Clinical Practice Guidelines // J. Hepatol.*— 2011.— Vol. 55.— P. 245—264.

6. Rau M., Baur K., Geier A. // *Viruses.*— 2012.— Vol. 4.— P. 3281—3302.

7. Clark P. J., Thompson A. J., McHutchison J. G. // *Am. J. Gastroenterol.*— 2011.— Vol. 106.— P. 38—45.

8. Afdhal N. H., McHutchison J. G., Zeuzem S., et al. // *Hepatology.*— 2011.— Vol. 53.— P. 336—345.

9. Rauch A., Kutalik Z., Descombes P., et al. // *Gastroenterology.*— 2010.— Vol. 138.— P. 1338—1345.

10. Ge D., Fellay J., Thompson A. J., et al. // *Nature.*— 2009.— Vol. 461.— P. 399—401.

11. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M., et al. // *Nat. Genet.*— 2009.— Vol. 41.— P. 1105—1109.

12. Thompson A. J., Muir A. J., Sulkowski M. S., et al. // *Gastroenterology.*— 2010.— Vol. 139.— P. 120—129.

13. Grebely J., Petoumenos K., Hellard M., et al. // *Hepatology.*— 2010.— Vol. 52.— P. 1216—1224.

14. Thomas D. L., Thio C. L., Martin M. P., et al. // *Nature.*— 2009.— Vol. 461.— P. 798—801.

15. Lin C.-Y., Chen J.-Y., Lin T.-N., et al. // *PLoS ONE.*— 2011.— Vol. 6.— P. e18322.

16. Slev P. // *Ann. Clin. Lab. Sci.*— 2012.— Vol. 42, № 4.— P. 363—369.

17. Мицура В. М., Воропаев Е. В., Осипкина О. В., Жаворонок С. В. // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа.*— 2012.— № 2 (02).— С. 86—97.

Поступила 13.06.13.

IMPORTANCE OF INTERLEUKIN 28B GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

V. M. Mitsura, S. V. Zhavoronok, E. V. Voropayev, O. V. Osipkina, D. V. Tereshkov

Objective. To determine the occurrence and clinical significance of interleukin-28B (IL28B) gene polymorphisms in patients with chronic hepatitis C (CHC) was the aim of the study.

Materials and methods. The study involved 106 patients with CHC (men 67%, including 16% of persons in cirrhosis stage, 63% of patients with hepatitis C virus (HCV) genotype 1). Seventy two patients received interferon (IFN) and ribavirin (RBV) treatment. Single nucleotide polymorphisms (SNP) of gene IL28B 39743165T>G (rs8099917) and SNP 39738787C>T (rs12979860) were determined by the polymerase chain reaction.

Results. «Favorable» SNP allelic variants of IL28B gene in patients with CHC were less common than in the population of the European region. In patients with HCV genotype 1 mutant alleles in SNP 39738787C>T were more common than in patients with other HCV genotypes ($p = 0.005$). Higher ALT levels ($p = 0.016$) in patients with CC genotype 39738787C>T genotypes vs. CT and TT were revealed. Response to IFN/RBV therapy was better in patients having «favorable» genotypes TT (SNP 39743165T>G) and CC (SNP 39738787C>T). None of the patients with HCV genotype 1 who had GG and TT variants had responded to the therapy.

Conclusion. Testing for SNP 39738787C>T of IL28B gene before starting the IFN/RBV therapy may be recommended for all patients having HCV genotype 1 as a predictor of treatment response.

Key words: IL28B gene polymorphism, chronic hepatitis C, interferon therapy.

Адрес для корреспонденции:

Мицура Виктор Михайлович.
Гомельский государственный медицинский университет.
246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5; сл. тел. (8-232) 51-67-28.