

В.М. Мицура¹, Е.В. Воропаев¹, О.В. Осипкина¹,
С.В. Жаворонок², Д.В. Терешков³, О.Ю. Баранов¹

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-28В И РНКазы L У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

¹Гомельский государственный медицинский университет; ²Белорусский государственный медицинский университет, Минск; ³Гомельская областная инфекционная клиническая больница, Беларусь

Цель. Определение частоты встречаемости и клинического значения полиморфизмов генов интерлейкина-28В (IL28В) и РНКазы L у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС). *Материалы и методы.* Обследованы 104 стационарных пациента с ХГС (65% мужчины; 63% с генотипом 1 вируса гепатита С — ВГС). 70 пациентов получали лечение препаратами интерферона (IFN) и рибавирина (RBV). Методом полимеразной цепной реакции определяли единичные нуклеотидные полиморфизмы (SNP) гена IL28В 39743165Т>G (rs8099917), SNP 39738787С>Т (rs12979860) и гена РНКазы L (1385G>А). *Результаты.* Частота встречаемости «благоприятных» аллельных вариантов SNP гена IL28В у пациентов с ХГС была ниже, чем в популяции европейского региона. У пациентов с генотипом 1 ВГС чаще встречаются мутантные аллели в SNP 39743165Т>G ($p=0,045$) и 39738787С>Т ($p=0,005$), чем у больных с иными генотипами вируса. Выявлены более высокие значения аланинаминотрансферазы у пациентов с генотипом СС 39738787С>Т. Частоты вариантов SNP генов IL28В и РНКазы L не различались в зависимости от скорости прогрессирования заболевания ($p>0,5$). Ответ на терапию IFN/RBV был выше при «благоприятных» вариантах ТТ (SNP 39743165Т>G) и СС (SNP 39738787С>Т). *Заключение.* Обследование на SNP 39738787С>Т гена IL28В рекомендуется перед

началом терапии IFN/RBV всем пациентам с генотипом 1 ВГС в качестве прогностического фактора ответа на лечение. SNP 1385G>A гена РНКазы L не имеет явного клинического значения при ХГС.

Журн. микробиол., 2014, № 3, С. 30—36

Ключевые слова: полиморфизм гена IL28B, РНКазы L, хронический гепатит С, интерферонотерапия

V.M.Mitsura¹, E.V.Voropaev¹, O.V.Osipkina¹,
S.V.Zhavoronok², D.V.Tereshkov³, O.Yu.Baranov¹

CLINICAL SIGNIFICANCE OF INTERLEUKIN-28B AND RNase L GENE POLYMORPHISM DETERMINATION IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

¹Gomel State Medical University; ²Belarus State Medical University, Minsk; ³Gomel Regional Infectious Clinical Hospital, Belarus

Aim. Determination of frequency of occurrence and clinical significance of interleukin-28B (IL28B) and RNase L gene polymorphism in patients with chronic hepatitis C (CHC). *Materials and methods.* 104 hospital patients with CHC (65% male; 63% with genotype 1 hepatitis C virus — HCV) were examined. 70 patients received therapy with interferon (IFN) and ribavirin (RBV). Single nucleotide polymorphism (SNP) of IL28B gene 39743165T>G (rs8099917), SNP 39738787C>T (rs12979860) and RNase L gene (1385G>A) were determined by polymerase chain reaction. *Results.* The frequency of detection of «favorable» SNP allele variants of IL28B gene in patients with CHC was lower than in population of the European region. In patients with genotype 1 HCV, mutant alleles in SNP 39743165T>G (p=0.045) and 39738787C>T (p=0.005) occurred more frequently than in patients with other virus genotypes. Higher values of alanine aminotransferase in patients with genotype CC 39738787C>T were detected. Frequencies of SNP variants of IL28B and RNase L gene did not differ depending on the speed of disease progression (p>0.5). Response to IFN/RBV therapy was higher in «favorable» TT (SNP 39743165T>G) and CC (SNP 39738787C>T) variants. *Conclusion.* Examination for IL28B gene SNP 39738787C>T is recommended before the start of IFN/RBV therapy in all the patients with genotype 1 HCV as a prognostic factor on the therapy response. RNase L gene SNP 1385G>A does not have a clear clinical significance in CHC.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2014, No. 3, P. 30—36

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

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция вирусом гепатита С (ВГС) представляет собой важную проблему современности. Комбинированная терапия пегилированным интерфероном альфа и рибавирином (PegIFN/RBV) является во многих странах стандартом помощи пациентам с хроническим гепатитом С (ХГС). Стойкий вирусологический ответ (СВО) на лечение в настоящее время достигает 54 — 63% в общем, составляя 40 — 50% для пациентов с генотипом 1 ВГС [4]. Определенное влияние на результат лечения, а также возможность самостоятельного выздоровления при заражении ВГС оказывает полиморфизм гена интерлейкина 28В (IL28B) [11]. Было показано, что единичные нуклеотидные замены (SNP) в гене IL28B коррелировали с ответом на лечение пациентов препаратами PegIFN/RBV [3, 5, 14]. Два из этих SNP имеют более высокую прогностическую ценность ответа на лечение у ВГС-инфицированных пациентов с генотипом 1 ВГС: rs12979860 и rs8099917. Аллель С в rs12979860 ассоциируется с повышенной вирусной нагрузкой, со спонтанным клиренсом ВГС и вирусологическим ответом во время лечения [3, 5]. Демонстрируется, что С аллель rs12979860 является предиктором быстрого снижения вирусной нагрузки и достижения быстрого вирусологического ответа на 4 неделях лечения [7]. Другим по значимости является SNP rs8099917, отражающий СВО у пациентов с генотипом 1 ВГС [5, 12]. Предполагается, что генотипирование IL28B позволит выбрать оптимальную продолжительность лечения у пациентов с генотипом 1 ВГС. Рибонуклеаза L (РНКазы L) является ключевым компонентом врожденного клеточного иммунитета, расщепляя вирусные и клеточные одноцепочечные РНК. РНКазы L лока-

лизуется в цитоплазме и ядре и расщепляет вирусную РНК в области UA и UU динуклеотидов на фрагменты длиной 200 — 500 п.н. [2, 13]. Доказано влияние полиморфизма РНКазы L 1385G>A на риск развития рака простаты (генотип GA повышает риск на 50%, а генотип AA — на 100% по сравнению с «нормальным» генотипом GG) [2]. Клиническое значение РНКазы L для ответа на терапию ХГС интерфероном альфа (IFN) не известно. ВГС первого генотипа имеет меньшее количество UA и UU сайтов рестрикции и, таким образом, более резистентен к действию РНКазы L [9]. Эти результаты позволяют предположить, что чувствительность ВГС инфекции к терапии IFN может коррелировать с эффективностью, с которой РНКазы L расщепляет РНК ВГС. Однако ответ на терапию IFN не объясняется различиями в сайтах расщепления РНКазы L [15].

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 104 пациента с хронической ВГС-инфекцией, госпитализированных в отделение хронических гепатитов Гомельской областной инфекционной клинической больницы. Из них были 70 мужчин (65,1%) и 34 женщины (34,9%) в возрасте от 16 до 75 лет (средний возраст $39,7 \pm 1,6$ лет). У 17 пациентов (16,3%) имелись признаки цирроза печени. Генотип вируса определяли у 91 пациента, у большинства (62,6%) выявлен генотип 1 ВГС. Получали противовирусную терапию 70 пациентов с ХГС: 50 с использованием стандартного интерферона (IFN) и RBV, 20 — PegIFN/RBV. Некоторые пациенты еще продолжают лечение, поэтому эффект терапии оценен у 57 пациентов.

Для выявления SNP 39743165T>G (rs8099917) и SNP 39738787C>T (rs12979860) гена IL28В (классификация NCBI) использовали метод ПЦР-ПДРФ (полиморфизм длин рестриционных фрагментов) с применением технологии миссматч-праймеров по методике [1]. Для выявления точечной мутации гена РНКазы L 1385G>A (rs486907) у 89 из пациентов обследованной группы был также применен метод ПЦР-ПДРФ с применением технологии миссматч-праймеров. В качестве материала для исследований использовалась ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови с использованием реагентов для выделения ДНК из клинического материала «Цитолизин» фирмы «АмплиСенс» (Россия). Используемые праймеры были синтезированы по нашему заказу фирмой «Primetech» (Беларусь). Для проведения ПЦР, электрофоретической детекции и рестриционного анализа использовали реагенты фирмы «Fermentas» (Литва). Детекцию продуктов ПЦР проводили с помощью гель-электрофореза, достоверность полученных данных подтверждена с помощью мелтинга (плавления) рестриционных фрагментов.

Для сравнения частоты выбранных вариантов полиморфизма генов IL28В и РНКазы L с популяцией Европейского региона были взяты частоты полиморфизмов из базы данных GenBank NCBI. Контрольной группой для РНКазы L послужили 77 человек без признаков заболевания печени или наличия маркеров вирусного гепатита, проживающие в Гомельском регионе.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA v.6.0. Использовали критерий Манна-Уитни для сравнения в независимых группах, критерий χ^2 или точный критерий Фишера для сравнения частот. Для описания данных применялись медиана (Me) и интерквартильный размах (25 — 75%). Статистически значимой считалась 95% вероятность различий ($p < 0,05$). Для расчета 95% доверительного интервала (95% ДИ) в оценке долей использован откорректированный метод Вальда.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Определена частота встречаемости SNP 39743165T>G гена IL28В у 104 пациентов. Для сравнения частоты носительства мутантного аллеля G с литературными данными нами проанализирована база данных GenBank, найдено исследование 226 лиц в Европейском регионе [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=8099917]. Результат представлен в табл. 1.

Различие в частоте носительства мутантного аллеля G в сравниваемых группах статистически значимо ($\chi^2=15,2$; $p=0,0001$).

Анализ SNP 39738787C>T [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=12979860] проводился у 102 пациентов (в двух образцах наблюдали ингибирование

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей по SNP 39743165T>G гена IL28B в группе пациентов с ХГС и контрольной группе из базы данных GenBank

Группа	Частоты генотипов (%; 95% ДИ)			Частоты аллелей (%; 95% ДИ)	
	ТТ	TG	GG	Т	G
Группа пациентов с ХГС (n=104)	52,9 (43,4–62,2)	38,5 (29,7–48,1)	8,7 (4,4–15,8)	72,1 (65,7–77,8)	27,9 (22,2–34,4)
НарМар-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. Частоты генотипов и аллелей по SNP 39738787C>T гена IL28B в группе пациентов с ХГС и группе сравнения

Группа	Частоты генотипов (%; 95% ДИ)			Частоты аллелей (%; 95% ДИ)	
	СС	СТ	ТТ	С	Т
Пациенты с ХГС (n=102)	37,3 (28,5–47,0)	46,1 (36,7–55,7)	16,7 (10,6–25,2)	60,3 (53,5–66,8)	39,7 (33,2–46,6)
Европейская популяция (n=642)	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)

ПЦР). Так как в GenBank нами не найдена информация о частоте генотипов в европейской популяции, то в качестве группы сравнения была взята группа обследованных европейцев (642 человека) из исследования зарубежных авторов [14]. Результат представлен в табл. 2.

Различия в частоте встречаемости аллелей в сравниваемых группах статистически значимы ($\chi^2=12,0$; $p=0,0001$).

Сравнивали результаты исследования частоты SNP 39743165T>G и 39738787C>T. Совпадение «благоприятных» генотипов ТТ и СС соответственно было у 37 чел. (36,3%), гетерозиготных вариантов TG и СТ — у 33 чел. (32,4%), мутантных вариантов GG и ТТ — у 8 (7,8%). У 13 пациентов (12,7%) «благоприятный» генотип ТТ (SNP 39743165T>G) сочетался с генотипом СТ (SNP 39738787C>T). «Неблагоприятный» генотип ТТ (SNP 39738787C>T) у 6 пациентов (5,9%) сочетался с генотипом TG (SNP 39743165T>G) и у 3 (2,9%) — с генотипом ТТ.

Анализ полиморфизма гена РНКазы L проводили у 84 пациентов с ХГС, у 77 лиц контрольной группы и в двух группах сравнения из базы данных GenBank (популяция Центрально-Европейского региона). Результаты представлены в табл. 3.

Генотип GG по сравнению с иными вариантами у лиц контрольной группы встречался несколько чаще, чем у пациентов с ХГС ($\chi^2=3,62$; $p=0,057$). Частота нормального генотипа GG была также несколько выше в популяции НарМар-CEU ss48422436 по сравнению с пациентами с ХГС ($\chi^2=3,51$; $p=0,061$), однако значимо не отличалась от контрольной группы и двух групп сравнения.

Проанализированы генотипы вируса ВГС (1 или не 1) у лиц с различными вариантами генов IL28B и РНКазы L у 73 пациентов. Представляется интересным, что у лиц с различными генотипами вируса частота вариантов SNP гена IL28B различается, причем у пациентов с 1 генотипом ВГС чаще встречаются мутантные аллели SNP 39743165T>G ($\chi^2=3,64$, $p=0,045$) и SNP 39738787C>T ($\chi^2=7,81$, $p=0,005$). Различий в частоте выявления

Таблица 3. Полиморфизм гена РНКазы L у пациентов с ХГС, лиц контрольной группы и в двух популяциях Центрально-Европейского региона

Популяция	Полиморфизм гена РНКазы L 1385 G/A, % (95% ДИ)		
	GG	GA	AA
Пациенты с ХГС (n=84)	25,0 (16,9–35,3)	58,3 (47,7–68,3)	16,7 (10,1–26,2)
Контрольная группа (n=77)	39,0 (28,8–50,1)	52,0 (41,0–62,8)	9,1 (4,2–17,9)
НарМар-CEU ss48422436 (n=226)	36,3 (30,3–42,7)	50,4 (44,0–56,9)	13,3 (9,4–18,4)
НарМар-CEU ss68786496 (n=120)	31,7 (24,0–40,5)	55,0 (46,1–63,6)	13,3 (8,3–20,7)

нормального генотипа ОО гена РНКазы I* у лиц с 1 и не 1 генотипами вируса не обнаружено ($\chi^2=0,41$; $p=0,52$).

Сравнивали различные варианты 5ИР в 2 группах: с прогрессированием ХГС (развитие выраженного фиброза или цирроза) — 22 чел. и отсутствием прогрессирования (при наблюдении свыше 10 лет прогрессии фиброза не отмечено) — 22 чел. Частота генотипов 8МР 39743165Т>0 и 8№ 397387870Т не различалась ($\chi^2=0,37$; $p=0,54$ и $\chi^2=0,05$; $p=0,83$ соответственно). Различий в частоте генотипа ОО 5МР 13850А гена РНКазы Б у лиц с различной скоростью прогрессирования ХГС также не выявлено ($\chi^2=1,56$; $p=0,21$).

Сравнение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в группах с различными генотипами 8МР 39743165Т>0 с помощью метода Манна-Уитни не выявило значимых различий ($p=0,22$). Выявлены более высокие значения АЛТ (Ме 114 Е/л, 25-75% 69 — 180,6) в группе с генотипом СС (8ИР 397387870Т) по сравнению с генотипами СТ и ТТ (Ме 69,8 Е/л, 25-75% 54,1-111), статистически значимые (тест Манна-Уитни $p=0,016$). Вирусная нагрузка ВГС при обоих полиморфизмах гена 1Е28В значимо не различалась ($p=0,85$ и $p=0,59$ соответственно). Генотип СО 5МР 13850А гена РНКазы Е в сравнении с генотипами СА и АА не оказывает влияния на уровень АЛТ и вирусной нагрузки ВГС (тест Манна-Уитни, $p=0,52$ и $p=0,79$ соответственно).

Для исследования роли вариантов гена 1Е28В в эффективности противовирусного лечения ХГС обследованы 70 пациентов, которые получали препараты 1РМ и ЯВУ. Из них генотип 1 ВГС имели 45 человек (64,3%), генотип 2 или 3 — 25 человек (35,7%). Проанализированы результаты лечения препаратами интерферона (СВО или вирусологический ответ в конце курса лечения) у 57 пациентов. На терапию ответили 13 из 43 (30%) пациентов, получавших 1РИ и КВУ, и 6 из 14 (43%) пациентов, получавших Ре[^]ПМ/КВУ. Учитывая, что частота ответа в этих двух группах различалась несущественно ($p=0,52$, точный критерий Фишера), для дальнейшего анализа они были объединены.

Проанализирована частота ответа на противовирусное лечение у пациентов с ХГС с различными аллельными вариантами гена 1Е28В и РНКазы Е в общей группе пациентов и у лиц с 1 генотипом ВГС (табл. 4). Ответ на терапию был ниже у лиц с 1 генотипом ВГС по сравнению с иными генотипами ($\chi^2=12,7$, $p=0,0004$).

При сравнении частоты «благоприятных» гомозиготного носительства ТТ и СС у ответивших и не ответивших на интерферонотерапию выявлено, что частота генотипа ТТ (8МР 39743165Т>0) была несколько выше у ответивших (68,4%), чем у не ответивших (44,7%, $\chi^2=2,8$, $p=0,09$). Частота СС (5ИР 397387870Т) у ответивших (57,9%) была значительно выше, чем у не ответивших (18,4%, $\chi^2=9,1$; $p=0,003$). Ни у одного из ответивших на терапию пациентов не встречались гомозиготные «неблагоприятные» варианты ОО (8МР 39743165Т>0) или ТТ (8МР 397387870Т).

Рассчитывали отношение шансов (ОК, 95% ДИ) ответа на терапию у пациентов с «благоприятным» генотипом ТТ (8МР 39743165Т>С) по сравнению с генотипами ТО или ОС, ОК = 2,7 (0,8 - 8,5). Для генотипа СС (8МР 397387870Т), по сравнению с генотипами СТ или ТТ, ОК = 6,1 (1,8 — 20,7). Это доказывает более высокую прогностическую ценность определения 81\Р 397387870Т по сравнению с 5ИР 39743165Т>С.

Для исследования роли вариантов 5МР 1385С>А гена РНКазы Е в эффективности противовирусного лечения ХГС обследованы 46 пациентов. Из них генотип 1 ВГС имели 29 человек (63,0%). На терапию ответили [^]пациентов, у 3 из которых был выявлен «нормальный» вариант (ОО), у 7 пациентов — генотип ОА, у 5 — генотип АА. Не ответили на терапию 22 па-
Таблица 4. Частота ответа на противовирусное лечение у пациентов с ХГС с различными аллельными вариантами гена 1Е28В и РНКазы 1

Генотипы генов 1Е28В и РНКазы Б	Варианты генотипов (n)	Ответ, % (95% ДИ) все пациенты	Ответ, % (95% ДИ) пациенты с генотипом 1 ВГС
1Е28В\$КР39743165Т>С (n=57)	ТТ	43,3(27,4-60,8)	29,4(13,0-53,4)
	тс	27,3(12,9-48,4)	11,1 (1,9-34,1)
	СС	0 (0-48,9)	0(0-48,9)
1Е28В 39738787С>Т (n=57)	СС	61,1(38,5-79,8)	50,0 (21,5-78,5)
	СТ	27,6(14,5-45,9)	13,6(3,9-34,2)
	тт	0(0-32,1)	0(0-32,1)
РНКазы Б, 13850А	ОС	12,5(0,1-49,2)	0 (0-48,9)

(n=46)

CA	37,9(22,6-56,1)	21,1 (8,0-43,9)
AA	66,7 (.45,1-88,3)	40,0(11,6-77,1)

циента, из которых 4 имели генотип GG, 16 — генотип GT, 2 — генотип GG. В группах пациентов, ответивших и не ответивших на терапию интерфероном, частота нормального генотипа GG не различалась ($p=0,61$, точный критерий Фишера). Несколько чаще выявляли мутантный вариант AA у лиц, ответивших на терапию ($p=0,079$, точный критерий Фишера). Наличие «нормального» генотипа GG не является прогностическим фактором ответа на терапию: отношение шансов (OR, 95% ДИ) ответа на терапию у пациентов с генотипом GG по сравнению с генотипами GA или AA: OR = 1,15 (0,24 — 5,54).

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с ХГС мутантный аллель G SNP 39743165T>G выявляли чаще, чем в общей популяции Европейского региона (27,9% и 15%; $p=0,0001$). Аналогичным образом, мутантный аллель T SNP 39738787C>T выявлен чаще в обследованной группе (39,7%), чем в группе сравнения (27,7%; $p=0,0002$). Частота аллеля C, который ассоциируется с более частым спонтанным клиренсом ВГС (самопроизвольным выздоровлением от инфекции) в общей популяции России составляет 61,4–64,1% [14], в общей европейской популяции — 72,3%, а у пациентов с ХГС — 60,3% ($p=0,0005$). Это можно объяснить спецификой исследованных лиц — в нашем исследовании обследованы пациенты с хроническими формами ВГС-инфекции, в то время как существуют данные о том, что мутантные аллели чаще встречаются у пациентов с хронизацией инфекции по сравнению с реконвалесцентами [12,14].

Генотип GG SNP 1385G>A гена РНКазы L по сравнению с иными вариантами у лиц контрольной группы встречался несколько чаще, чем у пациентов с ХГС, что можно объяснить восприимчивостью лиц с мутантной аллелью гена РНКазы L к хроническому течению вирусных инфекций, в частности, ВГС-инфекции. Теоретически, риск развития рака простаты должен быть выше у пациентов с ХГС, что подтверждается в недавнем проспективном исследовании Lee M.H. et al. [6].

У пациентов с генотипом I ВГС чаще встречаются мутантные аллели в SNP 39743165T>G ($p=0,045$) и SNP 39738787C>T ($p=0,005$). Эти факторы являются взаимно отягощающими и уменьшают вероятность ответа на терапию у пациентов с I генотипом вируса. Такая же зависимость была выявлена Neukam K. et al. у пациентов с ХГС на фоне ВИЧ-инфекции [10]. Причины этого пока не установлены.

Исследованные варианты SNP гена IL28B, по-видимому, не оказывают влияния на скорость прогрессирования ВГС-инфекции. Это согласуется с данными недавнего исследования Marabita F. et al. [8].

Выявление повышенных значений АЛТ у лиц с генотипом CC SNP 39738787C>T, возможно, свидетельствует о более эффективном иммунном ответе, сопровождающемся большей выраженностью синдрома цитолиза. Вирусная нагрузка ВГС по нашим данным не различалась при исследованных полиморфизмах, хотя в литературе имеются указания на более высокую вирусную нагрузку при генотипе CC SNP 39738787C>T [3].

Ответ на противовирусную терапию был выше при наличии у пациентов «благоприятных» вариантов TT (SNP 39743165T>G) и CC (SNP 39738787C>T), при гомозиготном носительстве «неблагоприятных» вариантов GG (SNP 39743165T>G) и TT (SNP 39738787C>T) ни один из больных на терапию не ответил. Можно отметить, что большую прогностическую ценность имеет определение SNP 39738787C>T по сравнению с SNP 39743165T>G. Установлено, что тестирование на полиморфизмы гена IL28B позволяет точнее прогнозировать эффективность терапии PegIFN/RBV и «тройной» терапии с ингибиторами протеазы у больных ХГС с генотипом I ВГС [4].

Тестирование SNP 1385G>A гена РНКазы L не позволяет прогнозировать ответ на интерферонотерапию, данный полиморфизм не имеет явного клинического значения у пациентов с ХГС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мицура В.М., Воропаев Е.В., Осипкина О.В., Жаворонок С.В. Полиморфизм генов интерлейкина-28В и клиническое значение его выявления у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2012, 2: С. 86-97.
2. Bisbal C., Silverman R.H. Diverse functions of RNase L and implications in pathology. Biochimie. 2007, 89 (6–7): 789-798.

3. Ge D., Fellay J., Thompson A.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009, 461: 399-401.
4. Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B. et al. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011, 54 (4): 1433-1444.
5. Grebely J., Petoumenos K., Hellard M. et al. Potential role for Interleukin-28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2010, 52: 1216-1224.
6. Lee M.H., Yang H.I., Lu S.N. et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J. Infect. Dis.* 2012, 206 (4): 469-477.
7. Lin C.Y., Chen J.Y., Lin T.N. et al. IL28B SNP rs12979860 Is a critical predictor for on-treatment and sustained virologic response in patients with hepatitis c virus genotype-1 infection. *PLoS ONE*. 2011, 6 (3): e18322.
8. Marabita F., Aghemo A., De Nicola S. et al. Genetic variation in the interleukin-28B gene is not associated with fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C and known date of infection. *Hepatology*. 2011, 54: 1127-1134.
9. Mihm U., Ackermann O., Welsch C. et al. Clinical relevance of the 2'-5'-oligoadenylate synthetase/RNase L system for treatment response in chronic hepatitis. *J. Hepatol.* 2009, 50 (1): 49-58.
10. Neukam K., Nattermann J., Rallón N. et al. Different distributions of hepatitis C virus genotypes among HIV-infected patients with acute and chronic hepatitis C according to interleukin-28B genotype. *HIV Medicine*. 2011, 12: 487-493.
11. Rau M., Baur K., Geier A. Host genetic variants in the pathogenesis of hepatitis C. *Viruses*. 2012, 4: 3281-3302.
12. Rauch A., Kutalik Z., Descombes P. et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology*. 2010, 138: 1338-1345.
13. Silverman R.H. Viral encounters with 2',5'-oligoadenylate synthetase and RNase L during the interferon antiviral response. *J. Virol.* 2007, 81 (23): 12720-12729.
14. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P. et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009, 461: 798-801.
15. Washenberger C.L., Han J.Q., Kechris K.J. et al. Hepatitis C virus RNA: dinucleotide frequencies and cleavage by RNase L. *Virus Res.* 2007, 130 (1-2): 85-95.

Поступила 18.06.13

Контактная информация: Мицура Виктор Михайлович, к.м.н.,
246000, Беларусь, Гомель, ул. Ланге, 5, р.т. (+375-232)51-67-28