

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-28В ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С И ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Мицура В.М.¹, Воропаев Е.В.¹, Жаворонок С.В.², Осипкина О.В.¹, Терешков Д.В.³

¹Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь;

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь;

³Гомельская областная инфекционная клиническая больница, Гомель, Беларусь

Резюме. Обследовано 156 пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) (65% мужчины; 62% с генотипом 1 вируса) в Гомеле и Минске. Методом ПЦР определялись единичные нуклеотидные полиморфизмы (SNP) гена интерлейкина-28В (ИЛ-28В) 39743165Т>G (rs8099917) и SNP 39738787С>Т (rs12979860). «Благоприятные» аллельные варианты SNP гена ИЛ-28В у пациентов с ХГС встречались реже, чем в популяции Европейского региона. У пациентов с генотипом 1 вируса гепатита С чаще встречаются мутантные аллели в обеих SNP. Ответ на терапию IFN/RBV был выше при наличии у пациентов «благоприятных» вариантов ТТ (SNP 39743165Т>G) и СС (SNP 39738787С>Т). Обследование на SNP 39738787С>Т гена ИЛ-28В перед началом терапии IFN/RBV более информативно в качестве прогностического фактора ответа на лечение.

Ключевые слова: полиморфизм гена ИЛ-28В, хронический гепатит С, интерферонотерапия.

Введение. Распространенность вирусного гепатита С (ВГС) оценивается примерно в 2,2–3,0% мировой популяции. Хронический гепатит С (ХГС) характеризуется прогрессированием фиброза печени и приводит к циррозу печени в 20–30% случаев, риск развития гепатоцеллюлярной карциномы оценивается в 4% [1, 2]. Стандартом помощи пациентам с ХГС в большинстве развитых стран признана комбинированная терапия пегилированным интерфероном альфа и рибавирином (PegIFN/RBV). Критерием эффективности лечения считается достижение стойкого вирусологического ответа (СВО), который определяется как отрицательный результат при исследовании РНК вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) через 6 мес. после лечения. Ведущим предиктором эффективности лечения считается генотип вируса. Эффективность лечения в настоящее время достигает 54–56% в общем, составляя 40–50% для пациентов с генотипом 1 ВГС и 70–80% среди пациентов с генотипами 2/3 ВГС. Особое внимание уделяется прогнозированию результатов лечения у пациентов с генотипом 1 ВГС, т. к. они хуже отвечают на PegIFN/RBV [2, 3].

При ХГС прогрессирование заболевания связано преимущественно не с вирусологическими факторами, а с особенностями макроорганизма. Считается, что определенное влияние на развитие фиброза, результат лечения и его побочные эффекты, а также возможность самостоятельного выздоровления при заражении ВГС оказывают генетические факторы [4]. 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 [5, 6].

Полиморфизм гена интерлейкина 28В (ИЛ-28В) активно изучается в последние годы. ИЛ-28В является представителем интерферонов-лямбда, или интерферонов 3 типа, обладающих сильным противовирусным действием в отношении ВГС. Было показано, что единичные нуклеотидные замены (SNP) в гене ИЛ-28В коррелировали с ответом на лечение пациентов препаратами PegIFN/RBV [6,7,8]. Более высокую прогностическую ценность для пациентов с генотипом 1 ВГС имеют следующие SNP: 39743165Т>G (rs8099917) [6, 7] и 39738787С>Т (rs12979860) [8] гена ИЛ-28В (классификация NCBI). Аллель С в rs12979860 ассоциируется с повышенной вирусной нагрузкой, со спонтанным клиренсом ВГС и с вирусологическим ответом во время лечения [8, 9]. Было показано, что rs12979860 из 10 изученных SNP гена ИЛ-28В — самый сильный предиктор для вирусологического ответа у больных ХГС с генотипом 1 ВГС при лечении PegIFN/RBV [10], а аллель С rs12979860 является предиктором скорого снижения вирусной нагрузки и достижения быстрого вирусологического ответа на 4 неделях лечения [9]. Другим наиболее часто изучаемым вариантом полиморфизма был rs8099917, также отражающий СВО у пациентов с генотипом 1 ВГС [6, 7, 8].

Возможности лабораторной диагностики в настоящее время позволяют определять SNP различных генов, в том числе и ИЛ-28В. Это исследование позволяет врачу заранее оценить вероят-

ность ответа на терапию, а, значит, взвесить риск и пользу лечения конкретного пациента. На основе этих SNP разрабатываются подходы к персонализированной терапии [11].

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) в 2011 году признала, что определение полиморфизмов ИЛ-28В может помочь в оценке вероятности ответа пациента с генотипом 1 ВГС на лечение PegIFN/RBV, однако не должно быть использовано для откладывания терапии у тех, кто ответит с меньшей вероятностью, но сильно нуждается в лечении, т.е. у пациентов с выраженным фиброзом. Полиморфизмы ИЛ-28В могут в меньшей степени помочь пациентам с инфекцией, вызванной ВГС генотипов 2 и 3 [2].

В последнее время установлена взаимосвязь неблагоприятного аллельного варианта TT (39738787C>T) гена ИЛ-28В с присутствием на поверхности естественных киллеров (ЕК) специфических рецепторов NKG2A, CD158e и CD158b. Их наличие соответствует низкой частоте СВО у пациентов с 1 генотипом ВГС. Было показано, что NKG2A чаще наблюдаются у пациентов с отсутствием СВО, а ЕК, экспрессирующие эти рецепторы, не адекватно реагируют на экзогенный интерферон (IFN) [12]. В связи с этим, предложены 3 подхода к выбору оптимальной лечебной тактики на основе иммуногенетических особенностей. Пациентам с благоприятными аллельными вариантами по ИЛ-28В и отсутствием ингибирующих рецепторов на ЕК (NKG2A и CD158e) показана стандартная терапия ПЭГ-ИФН и РБВ. При наличии благоприятного варианта ИЛ-28В в сочетании с ингибирующими рецепторами ввиду «искаженной» реакции на IFN рекомендуется «тройная терапия» с ингибиторами протеазы. Для пациентов, несущих «неблагоприятные» аллели ИЛ-28В в сочетании с ингибирующими рецепторами терапия IFN наименее эффективна, им можно рекомендовать схемы лечения прямыми противовирусными агентами без применения препаратов IFN [13].

Продолжает активно изучаться влияние различных SNP гена ИЛ-28В на исход лечения пациентов с ХГС. Предполагается, что генотипирование rs12979860 и rs8099917 перед началом противовирусного лечения позволит выбрать оптимальную продолжительность лечения у пациентов с 1 генотипом ВГС. Роль данных полиморфизмов в прогрессировании заболевания также нуждается в изучении.

Цель: определение частоты встречаемости полиморфизмов гена интерлейкина-28В у пациентов с ХГС и оценка его значения для прогнозирования эффективности противовирусного лечения.

Материалы и методы. Обследовано 156 пациентов с хронической ВГС-инфекцией из г. Гомеля и г. Минска. Из них было 102 мужчины (65,4%) и 54 женщины (34,6%) в возрасте от 16 до 75 лет (средний возраст 40,6±0,9 года). У 23 пациентов (14,4%) имелись признаки цирроза печени. Генотип вируса определялся у 149 пациентов, у большинства (62,4%) выявлен генотип 1 ВГС. Получали противовирусную терапию 116 пациентов: 69 с использованием стандартного интерферона (IFN) и RBV и 47 — PegIFN/RBV. Из них генотип 1 ВГС имели 76 человек (63,3%), генотип 2 или 3 — 44 человек (36,7%).

Для выявления SNP 39743165T>G (rs8099917) и SNP 39738787C>T (rs12979860) гена ИЛ-28В (классификация NCBI) использовали метод ПЦР-ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). В качестве материала для исследований использовалась ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови. Детекцию продуктов ПЦР проводили с помощью гель-электрофореза, достоверность полученных данных подтверждена с помощью мелтинга (плавления) рестрикционных фрагментов. Подробнее методика изложена нами ранее [14].

Для сравнения частоты выбранных вариантов полиморфизма гена ИЛ-28В с популяцией Европейского региона были взяты частоты полиморфизмов из базы данных GenBank NCBI.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы STATISTICA v.6.0. Использовались непараметрические критерии: критерий Манна-Уитни для сравнения в независимых группах, критерий χ^2 или точный критерий Фишера для сравнения частот в квадратах 2x2. 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 и их обсуждение. Определена частота встречаемости SNP 39743165T>G гена ИЛ-28В у 156 пациентов. Генотип TT был выявлен у 79 пациентов, что составило 50,6%; генотип TG — у 66 (42,3%), и генотип GG — у 11 пациентов (7,1%). Для сравнения частоты носительства мутантного аллеля G с литературными данными нами проанализирована база данных GenBank, найде-

но исследование 226 лиц в Европейском регионе [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=8099917]. Генотип ТТ выявлен у 72,6%, ТG — у 24,8%, GG — у 2,7%. Результат представлен в таблице 1.

Таблица 1 — Частоты генотипов и аллелей по SNP 39743165T>G гена ИЛ-28В в группе пациентов и контрольной группе из базы данных GenBank

Группа	Частоты генотипов (%; 95% ДИ)			Частоты аллелей (%; 95% ДИ)	
	ТТ	ТG	GG	Т	G
Группа пациентов с ХГС (n=156)	50,6 (42,9–58,4)	42,3 (34,8–50,2)	7,1 (3,9–12,3)	71,8 (66,6–76,5)	28,2 (23,5–33,5)
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)

Частота носительства мутантного аллеля G составила в нашем исследовании 28,2%, в популяции НарМар-CEU ss44192664 — 15%, различие статистически значимо ($\chi^2=19,7$, $p<0,0001$). Это можно объяснить спецификой эксперимента — в нашем исследовании обследованы пациенты с хроническими формами ВГС-инфекции, в то время как существуют данные о том, аллель G чаще встречается у пациентов с хронизацией инфекции по сравнению с реконвалесцентами [6].

Анализ SNP 39738787C>T проводился у 154 пациентов (в двух образцах наблюдали ингибирование ПЦР). Генотип СС был выявлен у 52 пациентов, что составило 33,8%; генотип СТ — у 78 (50,7%), и генотип ТТ — у 24 пациентов (15,6%). 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 [9]. В группе сравнения генотип СС был выявлен в 52,4%; генотип СТ — в 39,7%, и генотип ТТ — в 7,9% случаев. Результат представлен в таблице 2.

Таблица 2 — Частоты генотипов и аллелей по SNP 39738787C>T гена ИЛ-28В в группе пациентов и группе сравнения

Группа	Частоты генотипов (%; 95% ДИ)			Частоты аллелей (%; 95% ДИ)	
	СС	СТ	ТТ	С	Т
Группа пациентов с ХГС (n=154)	33,8 (26,8–41,6)	50,7 (42,8–58,4)	15,6 (10,6–22,2)	59,1 (53,5–64,4)	40,9 (35,6–46,5)
Группа сравнения (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)

Частота аллеля С, который ассоциируется с более частым спонтанным клиренсом ВГС (самопроизвольным выздоровлением от инфекции) в общей популяции России составляет 61,4–64,1% [9], в группе сравнения из Европы — 72,3%. В нашем исследовании у пациентов с ХГС — 59,1% (значимо ниже по сравнению с группой контроля, $\chi^2=20,5$; $p<0,0001$).

Сравнивались результаты исследования частот SNP 39743165T>G и 39738787C>T. Совпадение «благоприятных» генотипов ТТ и СС соответственно было у 51 чел. (33,1%), гетерозиготных вариантов ТG и СТ — у 53 чел. (34,4%), мутантных вариантов GG и ТТ — у 7 (4,5%). У 21 пациента (13,6%) «благоприятный» генотип ТТ (SNP 39743165T>G) сочетался с генотипом СТ (SNP 39738787C>T). «Неблагоприятный» генотип (SNP 39738787C>T) ТТ у 12 пациентов (7,8%) сочетался с генотипом (SNP 39743165T>G) ТG и у 5 (3,2%) — с генотипом ТТ.

Проанализированы генотипы вируса ВГС (1 или не 1) у лиц с различными вариантами гена ИЛ-28В вне зависимости от назначенной терапии и ее эффективности у 143 пациентов. Представляется интересным, что у лиц с различными генотипами вируса частота вариантов SNP гена ИЛ-28В различается, причем у пациентов с 1 генотипом ВГС чаще встречаются мутантные аллели.

ли SNP 39743165T>G, чем с иными генотипами (62,5% и 34,5%; $\chi^2=10,6$, $p=0,001$), как и для SNP 39738787C>T (79,3% и 49,1%; $\chi^2=14,1$, $p=0,0002$).

Сравнивались различные варианты SNP 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. Частоты генотипов SNP 39743165T>G и SNP 39738787C>T не различались ($\chi^2=0,37$; $p=0,54$ и $\chi^2=0,05$; $p=0,83$ соответственно).

Сравнение уровней АЛТ в группах с различными генотипами (SNP 39743165T>G) с помощью метода Манна-Уитни не выявило значимых различий между группами ($p=0,22$). Различий вирусной нагрузки в этих же группах не было выявлено ($p=0,85$, тест Манна-Уитни). Выявлены более высокие значения АЛТ (Ме 114 Е/л, 25-75% 69–180,6) в группе с генотипом СС (SNP 39738787C>T) по сравнению с генотипами СТ и ТТ (Ме 69,8 Е/л, 25-75% 54,1–111), статистически значимые (тест Манна-Уитни $p=0,016$). Возможно, это свидетельствует о более эффективном иммунном ответе у лиц с генотипом СС, сопровождающемся большей выраженностью синдрома цитолиза. Вирусная нагрузка ВГС в этих группах значимо не различалась ($p=0,59$).

Для исследования роли вариантов SNP гена ИЛ-28В в эффективности противовирусного лечения ХГС обследовано 116 пациентов, которые получали препараты ИФН и рибавирин. Получали стандартный интерферон (ИФН) и рибавирин 69 пациентов, ПЭГ-ИФН/рибавирин – 47 пациентов. Из них генотип 1 ВГС имели 76 человек (63,3%), генотип 2 или 3 – 44 человек (36,7%). Проанализированы результаты лечения препаратами интерферона (вирусологический ответ в конце курса лечения или СВО) у 74 пациентов с ХГС, остальные продолжают лечение или досрочно прервали курс терапии в связи с побочными эффектами терапии или из-за невозможности приобрести препараты. На терапию ответили 15 из 47 (31,9%) пациентов, получавших ИФН и рибавирин, и 9 из 27 (33,3%) пациентов, получавших ПЭГ-ИФН/рибавирин. Учитывая, что частота ответа в этих двух группах не различалась ($\chi^2=0,02$; $p=0,90$), для дальнейшего анализа они были объединены.

Проанализирована частота ответа на противовирусное лечение у пациентов с ХГС с различными аллельными вариантами гена ИЛ-28В в общей группе пациентов и у лиц с 1 генотипом ВГС (таблица 3). Ответ на терапию был ниже у лиц с 1 генотипом ВГС по сравнению с иными генотипами ($\chi^2=21,8$, $p<0,0001$).

Таблица 3 — Частота ответа на противовирусное лечение у пациентов с ХГС с различными аллельными вариантами гена ИЛ-28В

SNP генов ИЛ-28В (n)	Варианты генотипов	Ответ, % (95% ДИ) (все пациенты)	Ответ, % (95% ДИ) (пациенты с генотипом 1 ВГС)
ИЛ-28В 39743165T>G (n=74)	ТТ	50,0 (32,6–67,4)	35,7 (16,2–61,4)
	TG	23,7 (12,8–39,4)	9,7 (2,6–25,7)
	GG	12,5 (0,1–49,2)	0 (0–40,4)
ИЛ-28В 39738787C>T (n=74)	СС	70,6 (46,6–87,0)	66,7 (29,6–90,8)
	СТ	22,5 (12,1–37,7)	12,1 (4,2–27,9)
	ТТ	17,7 (5,4–41,8)	0 (0–26,6)

При сравнении частот «благоприятных» гомозиготных носительств ТТ и СС у ответивших и не ответивших на интерферонотерапию выявлено, что частота генотипа ТТ (SNP 39743165T>G) была выше у ответивших (58,3%), чем у неответивших (28%, $\chi^2=6,3$, $p=0,012$). Частота СС (SNP 39738787C>T) у ответивших (50,0%) была значительно выше, чем у неответивших (10%, $\chi^2=14,7$; $p=0,0001$). Ответ на лечение при наличии «неблагоприятных» гомозиготных вариантов GG (SNP 39743165T>G) или ТТ (SNP 39738787C>T) был выявлен лишь у лиц со 2 или 3 генотипом ВГС. Ни у одного из пациентов с 1 генотипом ВГС ответа на терапию не было.

Рассчитывалось отношение шансов (ОШ, 95% ДИ) ответа на терапию у пациентов с «благоприятным» генотипом ТТ (SNP 39743165T>G) по сравнению с генотипами TG или GG, ОШ = 3,6 (1,3–10,0). Для генотипа СС (SNP 39738787C>T) по сравнению с генотипами СТ или ТТ, ОШ = 9,0 (2,7–30,6). Это доказывает более высокую прогностическую ценность определения SNP 39738787C>T по сравнению с SNP 39743165T>G.

У лиц с генотипом CC (SNP 39738787C>T), получающих «стандартные» интерфероны, эффективность интерферонотерапии была 66,7%, что выше, чем у лиц с иными аллельными вариантами (15,6%), ОШ=9,5 (2,4–37,9).

Была проанализирована эффективность терапии при сочетании различных аллельных вариантов SNP 39743165T>G и SNP 39738787C>T. Наилучшие результаты лечения (СВО 70,6%) соответствовали сочетанию «благоприятных» вариантов TT и CC, соответственно. При сочетании гетерозиготных вариантов TG и TT СВО составил 24,1%. Одинаковая частота СВО (22,2%) соответствовала сочетаниям TT (SNP 39743165T>G) + CT (SNP 39738787C>T) и TG+TT (соответственно). При сочетании мутантных вариантов (GG и TT) СВО наблюдался у 16,7% пациентов с 3 генотипом ВГС.

Выводы. Частота выявления носительства мутантных аллелей G (SNP 39743165T>G) и T (SNP 39738787C>T) среди пациентов с хронической ВГС-инфекцией в Гомельском регионе выше, чем в Европейской популяции, что подтверждает роль «благоприятных» аллелей в элиминации вируса при острой инфекции. У пациентов с 1 генотипом ВГС чаще встречаются мутантные аллели в исследованных SNP гена ИЛ-28В. Эти факторы являются взаимно отягощающими и уменьшают вероятность ответа на терапию у пациентов с 1 генотипом вируса.

Повышенные значения АЛТ у пациентов с ХГС чаще соответствовали варианту CC SNP 39738787C>T, по сравнению с вариантами CT и TT, что может свидетельствовать о большей активности иммунного цитолиза. Вирусная нагрузка ВГС в этих группах значимо не различалась. Связь полиморфизма гена ИЛ-28В с прогрессированием заболевания также не было выявлено.

Нами подтверждается высокая прогностическая ценность определения SNP 39743165T>G гена ИЛ-28В при противовирусном лечении. Ответ на терапию IFN и RBV 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 с 1 генотипом ВГС на терапию не ответил. Определение SNP 39738787C>T имеет более высокую прогностическую ценность по сравнению с определением SNP 39743165T>G. При сочетании «благоприятных» аллельных вариантов частота СВО составляет 70,6%. Обследование на SNP 39738787C>T гена ИЛ-28В можно рекомендовать перед началом противовирусного лечения всем пациентам с генотипом 1 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. The global burden of hepatitis C / D. Lavanchy // *Liver Int.* — 2009. — Vol.29, Suppl. 1. — P. 74–81.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 55. — P. 245–264.
3. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. / M.G. Ghany [et al.] // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 49. — P. 1335–1374.
4. Rau, M. Host genetic variants in the pathogenesis of hepatitis C / M. Rau, K. Baur, A. Geier // *Viruses.* — 2012. — Vol. 4. — P. 3281–3302.
5. Clark, P.J. IL28B genomic-based treatment paradigms for patients with chronic hepatitis C infection: the future of personalized HCV therapies / P.J. Clark, A.J. Thompson, J.G. McHutchison // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106, № 1. — P. 38–45.
6. Hepatitis C pharmacogenetics: State of the art in / N.H. Afidhal [et al.] // *Hepatology.* — 2011. — Vol. 53, № 1. — P. 336–345.
7. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge [et al.] // *Nature.* — 2009. — Vol. 461. — P. 399–401.
8. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus / A.J. Thompson [et al.] // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 139. — P. 120–129.
9. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus / D.L. Thomas [et al.] // *Nature.* — 2009. — Vol. 461. — P. 798–801.
10. IL28B SNP rs12979860 is a critical predictor for on-treatment and sustained virologic response in patients with hepatitis C virus genotype-1 infection / C.Y. Lin [et al.] // *PLoS ONE.* — 2011. — Vol. 6, № 3. — E. 18322.
11. Slev, P. Host genomics and HCV personalized medicine / P.Slev // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 2012. — Vol. 42, № 4. — P. 363–369.
12. Natural killer inhibitory receptor expression associated with treatment failure and interleukin-28B genotype in patients with chronic hepatitis C / L. Golden-Mason [et al.] // *Hepatology.* — 2011. — Vol. 54, № 5. — P. 1559–1569.
13. Федосеева, Н.В. Иммуногенетические факторы взаимодействия вируса гепатита С и человека и возможности разработки терапевтической тактики / Н.В. Федосеева, О.О. Знойко, Н.Д. Юшук // *Журн. микробиол.* — 2013. — № 3. — С. 97–103.
14. Полиморфизм генов интерлейкина-28В и клиническое значение его выявления у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С / В.М. Мишура, Е.В. Воропаев, О.В. Осипкина, С.В. Жаворонок // *Лабораторная диагностика Восточная Европа.* — 2012. — № 2 (02). — С. 86–97.

**THE INTERLEUKIN 28B GENE POLYMORPHISM IN CHRONIC HEPATITIS C AND ITS
INFLUENCE FOR ANTIVIRAL THERAPY EFFECTIVENESS**

Mitsura V.M.¹, Voropaev E.V.¹, Osipkina O.V.¹, Zhavoronok S.V.², Tereshkov D.V.³

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus;

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus;

³Gomel Regional Infectious Clinical Hospital, Gomel, Belarus

The study involved 156 patients with chronic hepatitis C (CHC) (65% men, 62% with hepatitis C virus (HCV) genotype 1) in Gomel and Minsk. Single nucleotide polymorphisms (SNP) of the gene IL28B 39743165T>G (rs8099917) and SNP 39738787C> T (rs12979860) were determined by polymerase chain reaction. "Favorable" SNP allelic variants of IL28B gene in patients with CHC were less common vs. European population. In patients with HCV genotype 1, mutant alleles in both SNPs were more common vs. those with other genotypes. Response to IFN/RBV therapy was better in patients with "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, respectively, responded to the therapy. Testing for SNP 39738787C>T of IL28B gene before starting IFN/RBV therapy can be recommended for all patients with genotype 1 HCV as a predictor of treatment response.

Keywords: IL28B gene polymorphism, chronic hepatitis C, interferon therapy.

Поступила 02.09.2013