

## ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ДЛЯ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

В.М. Мицура

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

The value of some genetic factors for prediction of chronic hepatitis C antiviral treatment effectiveness

V.M. Mitsura

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

### Резюме

**Цель:** определение значения полиморфизмов гена интерлейкина 28В (ИЛ-28В) и рибонуклеазы L (РНказы L), а также аллелей HLA DRB1\*1101 и HLA-DQB1\*03 для прогноза эффективности противовирусного лечения хронического гепатита С (ХГС).

**Материалы и методы.** Обследовано 156 стационарных пациентов с ХГС (65,4% мужчины; 62,4% с генотипом 1 вируса гепатита С – ВГС). Результаты лечения препаратами интерферона (IFN) и рибавирина (RBV) проанализированы у 74 пациентов. Методом полимеразной цепной реакции определялись единичные нуклеотидные полиморфизмы (SNP) гена ИЛ-28В 39743165Т>G (rs8099917), SNP 39738787С>Т (rs12979860) и гена РНказы L (1385G>A), а также аллели HLA DRB1\*1101 и HLA-DQB1\*03.

**Результаты.** У пациентов с генотипом 1 ВГС чаще встречаются мутантные аллели в SNP 39743165Т>G ( $p=0,001$ ) и 39738787С>Т ( $p=0,0002$ ), чем у больных с иными генотипами вируса. Ответ на терапию IFN/RBV был выше при «благоприятных» вариантах ТТ (SNP 39743165Т>G) и СС (SNP 39738787С>Т), при их сочетании вирусологический ответ составляет 70,6%. Различий в эффективности терапии у лиц в зависимости от вариантов полиморфизма 6552G>A (rs486907) гена РНказы L и носительства аллелей HLA-DRB1\*11 и HLA-DQB1\*03 не выявлено.

**Заключение.** Обследование на SNP 39738787С>Т гена ИЛ-28В 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 и носительство аллелей HLA-DRB1\*11 и HLA-DQB1\*03 не имеют прогностического значения при терапии ХГС.

**Ключевые слова:** полиморфизм гена ИЛ-28В, РНказа L, HLA-DRB1\*11, HLA-DQB1\*03, хронический гепатит С, интерферонотерапия.

### Введение

Стандартом помощи пациентам с хроническим гепатитом С (ХГС) в большинстве развитых стран признана комбинированная терапия пегилированным интерфероном альфа и рибавирином

### Abstract

**Aim:** To determine the value of gene polymorphisms of interleukin-28B (IL28B), RNase L, HLA DRB1\*1101 and HLA-DQB1\*03 alleles as predictors of antiviral treatment efficacy in patients with chronic hepatitis C (CHC).

**Material and methods.** A total of 156 in-patients with chronic hepatitis C (65.4% men, 62.4% had genotype 1 hepatitis C virus – HCV) were studied. The results of treatment with interferon (IFN) and ribavirin (RBV) were analyzed in 74 patients. Polymerase chain reaction identified single nucleotide polymorphisms (SNP) of the gene IL28B 39743165T>G (rs8099917), SNP 39738787C>T (rs12979860), RNase L gene (1385G>A), HLA DRB1\*1101 and HLA-DQB1\*03 alleles.

**Results.** In patients with HCV genotype 1 mutant alleles were more common in SNP 39743165T>G ( $p=0.001$ ) and 39738787C>T ( $p=0.0002$ ) than in patients with other genotypes. Response to therapy IFN/RBV was higher in those with “favorable” TT variant (SNP 39743165T>G) and CC (SNP 39738787C>T), in those with their combination virologic response rate was 70.6%. No differences in therapy effect were found according to genes IL28B and RNase L SNP variants, DRB1\*1101 and HLA-DQB1\*03 alleles.

**Conclusion.** Testing for SNP 39738787C>T of IL28B gene is recommended before starting therapy IFN / RBV for all patients with genotype 1 HCV as a predictor of treatment response. Testing SNP 1385G>A gene RNase L and DRB1\*1101, HLA-DQB1\*03 alleles has no apparent prognostic value for patients with CHC antiviral therapy.

**Key words:** SNP, IL28B, RNase L, HLA-DRB1\*11, HLA-DQB1\*03, chronic hepatitis C, interferon therapy.

(PegIFN/RBV) [1–3]. Ведущим предиктором эффективности лечения считается генотип вируса гепатита С (ВГС). Эффективность лечения в настоящее время достигает 54–56%, составляя при этом 40–50% для пациентов с генотипом 1 ВГС и 70–

80% — среди пациентов с генотипами 2/3 ВГС [1, 2]. Предпринимаются попытки индивидуализировать продолжительность лечения, основываясь на генотипе вируса и вирусологическом ответе (ВО) в процессе терапии. Особое внимание уделяется прогнозированию результатов лечения у пациентов с генотипом 1 ВГС, т.к. они хуже отвечают на PegIFN/RBV [1, 3].

Как показали исследования последних лет, определенное влияние на 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 значительно коррелировали с ответом на лечение пациентов препаратами PegIFN/RBV [7–11]. Более высокую прогностическую ценность для пациентов с генотипом 1 ВГС имеют два из этих SNP: rs12979860 [8, 11] и rs8099917 [7, 9]. Аллель С в rs12979860 ассоциируется с повышенной вирусной нагрузкой, со спонтанным клиренсом ВГС и с вирусологическим ответом во время лечения [8, 10–12]. В работе Lin et al. (2011) 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, аллель С rs12979860 является предиктором скорого снижения вирусной нагрузки и достижения быстрого ВО на 4 неделях лечения [13]. Другим наиболее часто изучаемым вариантом полиморфизма был rs8099917, также отражающий стойкий ВО (СВО) у пациентов с генотипом 1 ВГС [7, 9, 11]. На основе этих SNP разрабатываются подходы к персонализированной терапии [14].

Рибонуклеаза L (РНКаза L) является ключевым компонентом врожденного клеточного иммунитета, расщепляя вирусные и клеточные одноцепочечные РНК. РНКаза L локализуется в цитоплазме и ядре и расщепляет вирусную РНК в области UA и UU динуклеотидов на фрагменты длиной 200–500 п.н. [15, 16]. 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) [15]. Клиническое значение РНказы L для ответа на терапию ХГС интерфероном альфа (IFN) пока неизвестно. ВГС первого генотипа имеет меньшее количество UA и UU сайтов рестрикции и, таким образом, более резистентен к действию РНказы L [17]. Эти результаты позволяют предположить, что чувствительность ВГС инфекции к терапии IFN может коррелировать с эффективностью, с которой РНКаза L расщепляет РНК ВГС. Однако ответ на терапию IFN не объясняется различиями в сайтах расщепления РНказы L [18].

Ассоциации СВО с полиморфизмом генов HLA изучалась различными авторами. Так, Dai et al. (2010) показали, что гаплотипы B40-DRB1\*3, B46-DRB1\*9, Cw1-DQB1\*3, Cw1-DRB1\*9 и DQB1\*3-DRB1\*9 у пациентов с ХГС ассоциированы со СВО на PegIFN/RBV [19]. Среди пациентов на интерферонотерапии, аллели HLA-DRB1\*11 и HLA-DQB1\*0301 чаще встречались у лиц, ответивших на лечение [20, 21]. Предполагается, что аллель HLA-DQB1\*0301, как и генотип ИЛ-28В, — факторы, которые ассоциируются независимо со СВО на лечение [22]. Некоторые авторы, однако, не находят ассоциации аллелей HLA DRB1 и DQB1 с ответом на интерферонотерапию [23].

**Цель исследования** — определение значения полиморфизмов гена интерлейкина 28В и РНказы L, а также аллелей HLA DRB1\*1101 и HLA-DQB1\*03 для прогноза эффективности противовирусного лечения хронического гепатита С.

#### Материалы и методы

Было обследовано 156 пациентов с хронической ВГС-инфекцией из г. Гомеля и г. Минска на полиморфизмы гена ИЛ-28В SNP 39743165T>G (rs8099917) и SNP 39738787C>T (rs12979860). 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 лет). У 14,4% пациентов имелись признаки цирроза печени. Генотип вируса определялся у 149 пациентов, у большинства (62,4%) выявлен генотип 1 ВГС. У 84 из обследованных пациентов дополнительно определялся полиморфизм 6552G>A (rs486907) гена РНказы L, а у 103 — аллели HLA DRB1\*1101 и HLA-DQB1\*03.

Для SNP 39743165T>G (rs8099917) генотип TT был выявлен у 50,6% пациентов, TG — у 42,3% и GG — у 7,1% пациентов. Анализ SNP 39738787C>T проводился у 154 пациентов (в двух образцах наблюдали ингибирование ПЦР). Генотип CC выявлен у 33,8% пациентов, CT — у 50,7%, и TT — у 24 пациентов (15,6%). Варианты полиморфизма 6552G>A (rs486907) гена РНказы L: у 25,0% выявлен генотип GG, у 58,3% — GA, у 16,7% — AA. Ал-

лель HLA-DRB1\*11 был выявлен у 23 из 103 пациентов (22,3%), аллель HLA-DQB1\*03 – у 30 из 104 пациентов (29,1%).

Получали противовирусную терапию 116 пациентов с ХГС: 69 с использованием «стандартного» интерферона (IFN) и RBV, 47 – PegIFN/RBV. Проанализированы результаты лечения (ВО в конце курса лечения или СВО) у 74 пациентов с ХГС, остальные продолжают лечение или досрочно прервали курс терапии. На терапию ответили 15 из 47 (31,9%) пациентов, получавших IFN/RBV, и 9 из 27 (33,3%) пациентов, получавших PegIFN/RBV. Учитывая, что частота ответа в этих двух группах не различалась ( $\chi^2 = 0,02$ ;  $p = 0,90$ ), для дальнейшего анализа они были объединены.

Для выявления SNP 39743165T>G (rs8099917) и SNP 39738787C>T (rs12979860) гена ИЛ-28В (классификация NCBI) использовали метод ПЦР-ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) с применением технологии миссматч-праймеров по методике, описанной нами ранее [24]. В качестве материала для исследований использовалась ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови с использованием коммерческих реагентов для выделения ДНК из клинического материала «Цитолизин» фирмы «АмплиСенс» (Россия). Используемые праймеры были синтезированы 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) рестрикционных фрагментов.

Для выявления группы аллелей HLA-DRB1\*11 и HLA-DQB1\*03 применили метод аллель-специфической ПЦР (вариант реал-тайм с использованием интеркалирующего красителя Sybr Green). Для проведения ПЦР использовали реагенты фирмы «ThermoScientific» (США) и праймеры, синтезированные фирмой «Primetech» (Беларусь). Для исследования использовали лейкоциты крови. ДНК выделяли из клинического материала с помощью набора «Цитолизин» фирмы «АмплиСенс» (Россия). Амплификацию проводили, используя прибор «Rotor Gene 3000» фирмы «Corbett Research» (Австралия). По окончании ПЦР проводили плавление образовавшихся продуктов по стандартной программе (нагревание от 72°C до 95°C с температурным шагом 0,3°C). Анализировали кривые накопления и кривые плавления продуктов ПЦР. Для верификации полученных результатов была проведена электрофоретическая детекция продуктов ПЦР.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы STATISTICA

v.6.0. Использовались критерий  $\chi^2$  или точный критерий Фишера для сравнения частот в квадратах 2 2. 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 обсуждение

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 TG 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) TG и у 5 (3,2%) – с генотипом ТТ.

Выявлено, 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 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%;  $\chi^2 = 14,1$ ,  $p = 0,0002$ ).

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 (табл. 1). Ответ на терапию был ниже у лиц с 1 генотипом ВГС по сравнению с иными генотипами ( $\chi^2 = 21,8$ ,  $p < 0,0001$ ).

Таблица 1

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

SNP гена ИЛ-28В (n = 74)	Варианты генотипов	Все пациенты – ответ, % (95% ДИ)	Пациенты с генотипом 1 ВГС – ответ, % (95% ДИ)
39743165T>G	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)
39738787C>T	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 не ответивших (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 «благоприятных» 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). Аналогично для генотипа СС (SNP 39738787C>T) по сравнению с генотипами СТ или ТТ, ОШ = 9,0 (2,7 – 30,6). У лиц с генотипом СС (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 (табл. 2). Наилучшие результаты лечения (ВО 70,6%) соответствовали сочетанию «благоприятных» вариантов ТТ и СС соответственно. При сочетании мутантных вариантов (GG и ТТ) ВО наблюдался у одного пациента с 3 генотипом ВГС.

Таблица 2

**Эффективность терапии при различном сочетании полиморфизмов rs8099917 и rs12979860 гена ИЛ-28В**

Полиморфизм ИЛ-28В		N	ВО % (95% ДИ)
rs8099917	rs12979860		
ТТ	СС	17	70,6 (46,6 – 87,0)
ТТ	СТ	9	22,2 (5,3 – 55,7)
TG	СТ	29	24,1 (12,0 – 42,4)
TG	ТТ	9	22,2 (5,3 – 55,7)
GG	ТТ	6	16,7 (1,1 – 58,2)

Для оценки прогностического значения SNP 6552G>A гена РНКазы I проанализированы результаты лечения IFN/RBV или PegIFN/RBV (ВО в конце курса лечения или СВО) у 37 пациентов с ХГС. На терапию ответили 15 пациентов, у 3 из которых был выявлен «благоприятный» вариант (GG), у 7 пациентов – генотип GA, у 5 – генотип AA. Не ответили на терапию 22 пациента, из которых 4 имели генотип GG, 16 – генотип GA, 2 – генотип AA (табл. 3).

Таблица 3

**Частота ответа на противовирусное лечение у пациентов с ХГС с различными аллельными вариантами SNP 6552G>A гена РНКазы I**

Варианты генотипов	Ответ, % (95% ДИ) все пациенты	Ответ, % (95% ДИ) пациенты с генотипом 1 ВГС
GG	12,5 (0,1 – 49,2)	0 (0 – 48,9)
GA	37,9 (22,6 – 56,1)	21,1 (8,0 – 43,9)
AA	66,7 (35,1 – 88,3)	40,0 (11,6 – 77,1)

В группах пациентов, ответивших и не ответивших на терапию интерфероном, частота нормального генотипа GG не различалась ( $p = 0,61$ , точный критерий Фишера), несколько чаще выявлялся мутантный вариант AA у лиц, ответивших на терапию ( $p = 0,079$ , точный критерий Фишера). Наличие «благоприятного» генотипа GG не является прогностическим фактором ответа на терапию: отношение шансов (ОШ, 95% ДИ) ответа на терапию у пациентов с генотипом GG ОШ = 1,15 (0,24 – 5,54) по сравнению с генотипами GA или AA.

Учитывая возможное влияние определенных генотипов ИЛ-28В на клиренс ВГС инфекции в результате противовирусного лечения и синергичное действие некоторых HLA аллелей [22], нами проведен анализ частот аллелей HLA-DRB1\*11 и HLA-DQB1\*03 в зависимости от генотипов ТТ против TG + GG (SNP 39743165T>G) и СС против СТ + ТТ (SNP 39738787C>T) гена ИЛ-28В (rs8099917 и rs12979860 соответственно). Статистически значимых различий не выявлено (во всех случаях критерий  $\chi^2 < 0,2$ ;  $p > 0,8$ ).

Далее сравнивалась эффективность противовирусного лечения у пациентов с ХГС в зависимости от носительства аллелей HLA-DRB1\*11 и HLA-DQB1\*03 (табл. 4).

Таблица 4

**Эффективность лечения у пациентов с ХГС в зависимости от носительства аллелей HLA-DRB1\*11 и HLA-DQB1\*03**

Алель	Ответ на лечение, % (95% ДИ)	2; p
HLA-DRB1*11 (+) (n = 15)	33,3 (15,0 – 58,5)	2 = 0,00; p = 1,0
HLA-DRB1*11 (-) (n = 42)	33,3 (21,0 – 48,5)	
HLA-DQB1*03 (+) (n = 17)	35,3 (17,2 – 58,8)	2 = 0,04; p = 0,84
HLA-DQB1*03 (-) (n = 40)	32,5 (20,0 – 48,1)	

Учитывая, что результаты различных исследований противоречивы, так как получены на различных, генетически неоднородных популяциях [12], необходимо изучать частоту встречаемости полиморфизмов различных генов и их клини-

ческое значение при ХГС в каждой конкретной стране. Нами показано, что у белорусских пациентов с ХГС частота генотипов SNP гена ИЛ-28В ТТ (39743165Т>G) и СС (39738787С>Т), которые ассоциируются с более частым спонтанным клиренсом ВГС (самопроизвольным выздоровлением от инфекции) и с высокой частотой ответа на терапию, составили 50,6% и 33,8% соответственно.

У пациентов с генотипом 1 ВГС чаще встречаются мутантные аллели в SNP 39743165Т>G ( $p=0,045$ ) и SNP 39738787С>Т ( $p=0,005$ ). Эти факторы являются взаимно отягощающими и уменьшают вероятность ответа на терапию у пациентов с 1 генотипом вируса. Такая же зависимость была выявлена Neukam et al. у пациентов с ХГС на фоне ВИЧ-инфекции [25]. Причины этого пока не установлены.

Ответ на противовирусную терапию был выше при наличии у пациентов «благоприятных» вариантов ТТ (SNP 39743165Т>G) и СС (SNP 39738787С>Т) гена ИЛ-28В, при гомозиготном носительстве «неблагоприятных» вариантов GG (SNP 39743165Т>G) и ТТ (SNP 39738787С>Т) ни один из больных с генотипом 1 ВГС на терапию не ответил. Такие пациенты, вероятно, должны рассматриваться как кандидаты на комбинированную терапию с «прямыми» антивирусными агентами или на безинтерфероновые режимы лечения. Было установлено, что тестирование на полиморфизмы гена ИЛ-28В позволяет точнее прогнозировать эффективность терапии PegIFN/RBV и «тройной» терапии с ингибиторами протеазы у больных ХГС с генотипом 1 ВГС [1]. Можно отметить, что выше прогностическую ценность имеет определение SNP 39738787С>Т по сравнению с SNP 39743165Т>G, что подтверждается данными литературы [13].

SNP 1385G>A гена РНКазы L не имеет значения в прогнозировании ответа на лечение у пациентов с ХГС. Вероятно, следует изучать полиморфизм иных участков РНКазы L или экспрессию гена РНКазы L и оценить его взаимодействие с другими механизмами противовирусной защиты клеток печени.

Влияние носительства аллелей HLA-DRB1\*11 и HLA-DQB1\*03 на эффективность интерферонотерапии, как и связь этих аллелей с различными вариантами SNP гена ИЛ-28В, нами не доказана, что согласуется с данными Sim et al. [23].

### Выводы

1. В белорусской популяции среди пациентов с ХГС определена частота выявления «благоприятных» для лечения вариантов: 50,6% ТТ (SNP 39743165Т>G), 33,8% – СС (SNP 39738787С>Т). У пациентов с 1 генотипом ВГС чаще встречаются мутантные аллели в SNP 39743165Т>G ( $p=0,001$ ) и SNP 39738787С>Т ( $p=0,0002$ ). Эти факторы яв-

ляются взаимно отягощающими и уменьшают вероятность ответа на терапию у пациентов с 1 генотипом вируса.

2. Ответ на терапию IFN/RBV и PegIFN/RBV был выше при наличии у пациентов «благоприятных» вариантов ТТ (SNP 39743165Т>G) и СС (SNP 39738787С>Т), при их сочетании получены наилучшие результаты лечения (СВО 70,6%), а при гомозиготном носительстве «неблагоприятных» вариантов GG (SNP 39743165Т>G) и ТТ (SNP 39738787С>Т) ни один из больных с 1 генотипом ВГС на терапию не ответил.

3. Обследование на SNP 39738787С>Т и SNP 39743165Т>G гена ИЛ-28В можно рекомендовать перед началом противовирусного лечения всем пациентам с генотипом 1 ВГС в качестве прогностических факторов ответа на лечение. При «благоприятных» аллельных вариантах можно ожидать высокую эффективность лечения не только пегилированными, но и «стандартными» интерферонами.

4. Значение полиморфизма 6552G>A (rs486907) гена РНКазы L, а также носительства аллелей HLA-DRB1\*11 и HLA-DQB1\*03 для прогнозирования эффективности интерферонотерапии ХГС не установлено.

### Литература

1. Ghany, M.G. 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 / M.G. Ghany [et al.] // *Hepatology*. – 2011. – V. 54 (4). – P. 1433–1444.
2. McHutchison, J.G. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection / J.G. McHutchison [et al.] // *N Engl J Med*. – 2009. – V. 361. – P. 580–593.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // *J Hepatol*. – 2011. – V. 55 (2). – P. 245–264.
4. Rau, M. Host Genetic Variants in the Pathogenesis of Hepatitis C / M. Rau, K. Baur, A. Geier // *Viruses*. – 2012. – V. 4 (12). – 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. – V. 106 (1). – P. 38–45.
6. Afdhal, N.H. Hepatitis C pharmacogenetics: State of the art in 2010 / N.H. Afdhal [et al.] // *Hepatology*. – 2011. – V. 53 (1). – P. 336–345.
7. Rauch, A. Genetic Variation in IL28B Is Associated With Chronic Hepatitis C and Treatment Failure: A Genome-Wide Association Study / A. Rauch [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – V. 138 (4). – P. 1338–1345.
8. Ge, D. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge [et al.] // *Nature*. – 2009. – V. 461 (7262). – P. 399–401.
9. Tanaka Y. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C / Y. Tanaka [et al.] // *Nat Genet*. – 2009. – V. 41 (10). – P. 1105–1109.

10. Thompson, A.J. 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. — V. 139 (1). — P. 120–129.

11. Grebely, J. Potential role for Interleukin-28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection / J. Grebely [et al.] // *Hepatology*. — 2010. — V. 52 (4). — P. 1216–1224.

12. Thomas, D.L. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus / D.L. Thomas [et al.] // *Nature*. — 2009. — V. 461(7265). — P. 798–801.

13. Lin C.Y. 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. — V. 6 (3). — e18322.

14. Slev, P. Host genomics and HCV personalized medicine / P. Slev // *Ann Clin Lab Sci*. — 2012. — V. 42 (4). — P. 363–369.

15. Bisbal, C. Diverse functions of RNase L and implications in pathology / C. Bisbal, R.H. Silverman // *Biochimie*. — 2007. — V. 89 (6–7). — P. 789–798.

16. Silverman, R.H. Viral encounters with 2',5'-oligoadenylate synthetase and RNase L during the interferon antiviral response / R.H. Silverman // *J. Virol*. — 2007. — V. 81 (23). — P. 12720–12729.

17. Mihm, U. Clinical relevance of the 2'–5'-oligoadenylate synthetase/RNase L system for treatment response in chronic hepatitis / U. Mihm [et al.] // *J Hepatol*. — 2009. — V. 50 (1). — P. 49–58.

18. Washenberger, C.L. Hepatitis C virus RNA: dinucleotide frequencies and cleavage by RNase L / C.L. Washenberger // *Virus Res*. — 2007. — V. 130 (1–2). — P. 85–95.

19. Dai, C.Y. Human leukocyte antigen alleles and the response to pegylated interferon/ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients / C.Y. Dai // *Antiviral Res*. — 2010. — V. 85 (2). — P. 396–402.

20. Marangon, A.V. Influence of HLA alleles in response to treatment with pegylated interferon-alpha and ribavirin in patients with chronic hepatitis C / A.V. Marangon [et al.] // *Int J Immunogenet*. — 2012. — V. 39 (4). — P. 296–302.

21. Ali, L. Patient HLA-DRB1\* and DQB1\* allele and haplotype association with hepatitis C virus persistence and clearance / L. Ali [et al.] // *J Gen Virol*. — 2010. — V. 91 (Pt 8). — P. 1931–1938.

22. de Rueda, P.M. Importance of host genetic factors HLA and IL28B as predictors of response to pegylated interferon and ribavirin / P.M. de Rueda [et al.] // *Am J Gastroenterol*. — 2011. — V. 106 (7). — P. 1246–1254.

23. Sim, H. Response to interferon therapy: influence of human leukocyte antigen alleles in patients with chronic hepatitis C / H. Sim [et al.] // *J Viral Hepat*. — 1998. — V. 5 (4). — P. 249–253.

24. Мицура, В.М. Полиморфизм генов интерлейкина-28В и клиническое значение его выявления у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С / В.М. Мицура [и др.] // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. — 2012. — № 2. — С. 86–97.

25. Neukam, K. Different distributions of hepatitis C virus genotypes among HIV-infected patients with acute and chronic hepatitis C according to interleukin-28B genotype / K. Neukam [et al.] // *HIV Med*. — 2011. — V. 12 (8). — P. 487–493.

## References

1. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, 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 Oct; 54(4): 1433–1444.

2. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009 Aug;361:580-93.

3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011 Aug; 55(2): 245-64.

4. Rau M, Baur K, Geier A. Host Genetic Variants in the Pathogenesis of Hepatitis C. *Viruses*. 2012 Dec; 4(12): 3281-3302.

5. Clark PJ, Thompson AJ, McHutchison JG. IL28B genomic-based treatment paradigms for patients with chronic hepatitis C infection: the future of personalized HCV therapies. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jan; 106(1): 38–45.

6. Afdhal NH, McHutchison JG, Zeuzem S, et al. Hepatitis C pharmacogenetics: State of the art in 2010. *Hepatology*. 2011 Jan; 53(1): 336-45.

7. 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 Apr; 138(4): 1338-45, 1345.e1-7.

8. Ge D., Fellay J., Thompson A.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009 Sep; 461(7262): 399-401.

9. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*. 2009 Oct; 41(10): 1105-9.

10. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2010 Jul; 139(1): 120-9, e18.

11. 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 Oct; 52(4): 1216-24.

12. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009 Oct; 461(7265): 798-801.

13. 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.

14. Slev P. Host genomics and HCV personalized medicine. *Ann Clin Lab Sci*. 2012 Fall; 42(4): 363-9.

15. Bisbal C, Silverman RH. Diverse functions of RNase L and implications in pathology. *Biochimie* 2007; 89(6-7): 789–798.

16. Silverman RH. Viral encounters with 2',5'-oligoadenylate synthetase and RNase L during the interferon antiviral response *J. Virol*. 2007; 81(23): 12720 – 12729.

17. 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 Jan; 50(1): 49-58.

18. Washenberger CL, Han JQ, Kechris KJ, et al. Hepatitis C virus RNA: dinucleotide frequencies and cleavage by RNase L. *Virus Res*. 2007 Dec; 130(1-2): 85-95.

19. Dai C.Y. Human leukocyte antigen alleles and the response to pegylated interferon/ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients. *Antiviral Res*. 2010 Feb; 85(2): 396-402.

20. Marangon AV, Moliterno RA, Sell AM, et al. Influence of HLA alleles in response to treatment with pegylated interferon-alpha and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Int J Immunogenet*. 2012 Aug; 39(4): 296-302.

21. Ali L, Mansoor A, Ahmad N, et al. Patient HLA-DRB1\* and DQB1\* allele and haplotype association with hepatitis C virus persistence and clearance. *J Gen Virol.* 2010 Aug; 91(Pt 8): 1931-8.

22. de Rueda PM, López-Nevot MÁ, Sáenz-López P, et al. Importance of host genetic factors HLA and IL28B as predictors of response to pegylated interferon and ribavirin. *Am J Gastroenterol.* 2011 Jul; 106(7): 1246-54.

23. Sim H, Wojcik J, Margulies M, et al. Response to interferon therapy: influence of human leucocyte antigen alleles in

patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 1998 Jul; 5(4): 249-53.

24. Mitsura VM, Voropaev EV, Osipkina OV, et al. Laboratornaya diagnostika. *Vostochnaya Evropa.* 2012; 2: 86–97 (in Russian).

25. 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 Med.* 2011 Sep; 12(8): 487-93.

---

*Автор:*

*Мицура Виктор Михайлович* — доцент кафедры инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: (+ 375 232)516728, e-mail: mitsura\_victor@tut.by