

© ХИКМАТУЛЛАЕВА А.С., МУСАБАЕВ Э.И., 2016

УДК 616.36-002.14-004:577.21-08

Хикматуллаева А.С., Мусабиев Э.И.

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В+Д

Научно-исследовательский институт вирусологии МЗ Республики Узбекистан, 100194, Ташкент, р-н Юнусабдский, ул. Янги шаҳар, 7а, e-mail: aziza9999@rambler.ru

В статье представлено влияние генетических вариаций IL28B-гена на риск развития цирроза печени и возможность прогноза исхода заболевания у HDV-инфицированных пациентов.

Цель исследования — изучение влияния генетических вариаций IL28B-гена на риск развития цирроза печени и возможность прогноза исхода заболевания у HDV-инфицированных пациентов.

Материалы и методы. Для оценки влияния IL28B rs8099917 SNP среди исследуемых групп определялся генотип rs8099917 в IL28B локусе TaqMan SNP генотипированием у 94 лиц, в том числе 72 пациентов с циррозом печени (ЦП), ассоциированным с HDV-инфекцией. Для сравнения взята группа из 22 больных ЦП HBV этиологии.

Результаты исследований показали, что распределение генотипов при ЦП индуцированных HDV, значительно отличалось от ЦП HBV-этиологии, как по rs8099917 TT генотипу ($p < 0,001$), так и по rs8099917 TG генотипу ($p < 0,001$). Традиционные факторы риска развития ЦП (пол, возраст, вирусная нагрузка, сопутствующие заболевания) мало влияли на исход хронических вирусных гепатитов. Результаты проведенных исследований показали, что распределение генотипов при ЦП-индуцированных HDV значительно отличалось от ЦП HBV этиологии, как по TT-генотипу, так и TG-генотипу.

Заключение. Таким образом, генетический анализ – это перспективный метод неинвазивной диагностики риска развития ЦП.

Ключевые слова: цирроз печени, HBV-инфекция, HDV-инфекция, полиморфизм гена, генетический анализ.

Для цитирования. Хикматуллаева А.С., Мусабиев Э.И. РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В+Д. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016; 21(4): 206-210. DOI: 10.17816/EID40916

Khikmatullaeva A.S., Musabaev E.I.

THE ROLE OF GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF LIVER CIRRHOSIS IN VIRAL HEPATITIS B/D

Scientific-Research Institute of Virology, 7a, Yangishahar, Tashkent, 100194, Uzbekistan

In the article there is presented the influence of genetic variation in the IL28B gene on the risk of the development of liver cirrhosis and possibility of forecasting disease outcomes of HB/DV infected patients.

The purpose of the research: Study of the influence of genetic variations in the IL28V gene on the risk of the development of liver cirrhosis and the ability to forecast the disease outcome of HB/DV infected patients.

Materials and methods: For the assessment of the impact of IL28Brs8099917 SNP among the observed groups there was determined the genotype of rs8099917 in the IL28B locus TaqMan SNP by means of genotyping of 94 persons, including 72 patients with liver cirrhosis associated with HDV infection. For the comparison, there was taken a group of 22 patients with liver cirrhosis of HBV etiology.

Results of executed studies have shown the distribution of genotypes in liver cirrhosis of HBV etiology to be differed considerably from liver cirrhosis of HDV etiology, as for rs8099917 TT genotype ($P < 0.001$) as well in rs8099917 TG genotype ($P < 0.001$). Traditional risk factors for the liver cirrhosis (sex, age, viral load, comorbidities) hardly influenced on the outcome of chronic viral hepatitis. Results of performed studies have shown the distribution of genotypes with liver cirrhosis induced by HDV to be significantly differed from the liver cirrhosis of HBV etiology, as well of TT genotype as TG genotype.

Conclusion: Thus, the genetic analysis is a promising method for the non-invasive diagnosis of risk for development of liver cirrhosis.

Key words: liver cirrhosis; HBV infection; HDV infection; gene polymorphism; genetic analysis.

For citation: Khikmatullaeva A.S., Musabaev E.I. The role of genetic factors in the development of liver cirrhosis in viral hepatitis B/D. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)* 2016; 21(4): 206-210. (In Russ.) DOI: 10.17816/EID40916

For correspondence: Aziza S. Khikmatullaeva A.S., MD, PhD, Senior researcher, Scientific Secretary of the Scientific - Research Institute of Virology, 7a, Yangishahar, Tashkent,, 100194, Uzbekistan. E-mail: aziza9999@rambler.ru

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

Funding. The study had no sponsorship.

Received 25.03.2016

Accepted 20.06.2016

Для корреспонденции: Хикматуллаева Азиза Сайдуллаевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ вирусологии МЗ РУз, e-mail: aziza9999@rambler.ru

Введение

Цирроз печени (ЦП) занимает значительное место в структуре заболеваний органов пищева-

рения, оставаясь крайне актуальной социально-экономической и клинико-эпидемиологической проблемой здравоохранения всех стран мира. Это связано с широкой распространенностью их основных этиологических факторов в виде персистенции гепатотропных вирусов, а также высоким уровнем смертности [2, 5, 9].

По данным ВОЗ, за последние 20 лет показатель смертности от ЦП возрос до 10—20 случаев на 100 000 населения в год. В США ежегодно от терминальной печеночной недостаточности на фоне алкогольно-вирусного поражения печени умирает до 20 000 человек. На сегодняшний день ЦП как причина смерти занимает 10-е место и входит в 6 основных причин у лиц наиболее трудоспособного возраста 35—55 лет [4]. Отмечается рост больничной летальности за период с 2005 по 2007 гг. с 20 до 30% [4, 12]. В этой связи одной из наиболее важных проблем современной медицины является изучение предикторов прогрессирования хронических вирусных гепатитов в ЦП. В последние годы активно ведется поиск генетических детерминант в качестве ранних маркеров риска развития ЦП. Именно полиморфизм генов отвечает за реакции, которые возникают у конкретного человека при действии различных факторов. В последние годы доказана значимость полиморфизмов гена IL28B, как предиктора достижения устойчивого вирусологического ответа. В 2009 г. Y. Tanaka и соавт. [21] при обследовании азиатов с генотипом 1 HCV обнаружили в 19-й хромосоме вблизи гена IL28B дополнительную полинуклеотидную последовательность rs8099917, среди аллелей которой T-аллель была мажорной, а G-аллель — минорной [8, 18, 21]. Встречались единичные исследования, посвященные влиянию IL28B полиморфизма на эффективность лечения хронического гепатита В. Также не установлено взаимосвязи между полиморфизмом IL28B и последствиями гепатита В [14].

Хронический гепатит D (ХГД) — преимущественно тяжелое, неуклонно прогрессирующее заболевание печени с высоким процентом прогрессирования заболевания. В 70—80% случаев отмечено быстро прогрессирующее течение хронического гепатита D, которое приводит к формированию ЦП. ХГД отличается неблагоприятным прогрессирующим течением. Таким образом, ХГД — тяжелая форма хронического вирусного гепатита, которая развивается при супер-инфицировании HDV у больных ХГВ или носителей HBV.

Прогрессирование фиброза печени у больных хроническими вирусными гепатитами в целом линейно зависит от распространенности воспалительных изменений в печени. Соответственно она существенно отличается у разных пациен-

тов. Однако прогрессирование болезни не у всех больных является линейным, так как в некоторых случаях гистологические изменения могут оставаться относительно стабильными, а затем быстро прогрессируют [20]. Независимыми факторами риска прогрессирования фиброза являются мужской пол, возраст на момент инфицирования (прогрессирование происходит быстрее у пациентов, заразившихся в возрасте старше 40 лет), инфицирование другими вирусами, например, ВИЧ и ежедневное употребление более 50 г алкоголя [23, 19]. Скорость прогрессирования фиброза зависит также от состояния иммунного ответа, в частности продукции и функции цитотоксических Т-лимфоцитов и синтеза цитокинов [13, 16]. Следует отметить, что вероятность прогрессирования болезни не ассоциируется с генотипом HCV или вирусной нагрузкой [17].

Мы не встретили ни одного исследования по влиянию полиморфизма IL28B-гена на прогноз исхода вирусного гепатита D.

Приведенные данные свидетельствуют, что ЦП по-прежнему остается актуальной проблемой здравоохранения, не решены многие вопросы, в том числе касающиеся факторов, влияющих на прогрессирование фиброза. Это побудило к поиску новых факторов риска развития ЦП.

Цель исследования — изучение влияния генетических вариаций IL28B-гена человека на развитие ЦП и возможность прогноза исхода заболевания у HDV-инфицированных пациентов.

Материалы и методы

Для оценки влияния IL28B rs8099917 SNP среди исследуемых групп определялся генотип rs8099917 в IL28B локусе TaqMan SNP генотипированием у 94 лиц, в том числе у 72 пациентов с ЦП, ассоциированным с HDV-инфекцией. Для сравнения взята группа из 22 больных ЦП HBV этиологии. Длительность и выраженность заболевания была различной. Всем больным проводили общепринятые биохимические, серологические и инструментальные методы обследования.

Молекулярно-генетические исследования включали ПЦР крови для определения ДНК HBV и РНК HDV. Генотип rs8099917 IL28B локуса определяли в реакции циклического сиквенса с использованием праймеров, адаптированных для определения генотипов SNP rs8099917.

Исследования, посвященные изучению исходов хронической дельта-инфекции, показали, что большую часть пациентов с ЦП составляют HDV-инфицированные больные. HDV ЦП в отличие от HBV ЦП протекал более остро, с выраженными клиническими проявлениями и частыми обострениями.

Результаты

Из 72 пациентов с ЦП, ассоциированным с HDV-инфекцией, мужчин было 40 (55,6%), женщин – 32 (44,4%). Возраст больных колебался от 17 до 56 лет, в среднем составил $31,2 \pm 1,6$ года.

Степень поражения печени оценивали по шкале Child-Pugh. По тяжести и выраженности проявлений заболевания класс А определен у 20 (27,8%), В — 22 (30,6%), класс С — у 30 (41,6%) больных.

Анализ SNP rs8099917 гена IL28B показал, что в данном исследовании у больных ЦП в исходе гепатита D, T-аллель была мажорной, а G — минорной. У 45 (62,5%) человек выявлен rs8099917TT генотип, TG гетерозиготный генотип определялся у 24 (33,3%), GG-генотип — у 3 (4,2%) пациентов.

При ЦП в исходе вирусного гепатита В мужчин было 12 (54,5%), женщин — 10 (45,5%) человек, средний возраст пациентов составил $45,3 \pm 2,5$ года. Отнесены к классу А 12 (54,5%), к классу В7 (31,8%) и к классу С3 (13,7%) пациента. При ЦП HBV-этиологии генотипы распределялись следующим образом: rs8099917 TT-генотип в 4 (18,2%), гетерозиготный TG генотип определялся в 18 (81,8%) случаях и ни у одного больного не выявлялся GG-генотип. Показатели SNP rs8099917 гена IL28B значительно при ЦП HBV-этиологии и HDV ЦП как по аллели TT ($p < 0,001$), так и по аллели TG ($p < 0,001$).

Обсуждение

ЦП является одним из вариантов исхода хронических заболеваний печени. Несмотря на очевидные успехи в гепатологии, у части больных заболевание незаметно переходит в ЦП и выявляется только на этой стадии. Необходимость изучения ЦП обусловлена развитием тяжелых осложнений и высокой частотой инвалидизации больных. На сегодняшний день ЦП как причина смерти занимает 10-е место и входит в 6 основных причин смерти у лиц наиболее трудоспособного возраста 35—55 лет [4].

Следует заметить, что общая смертность, обусловленная ЦП, варьирует в различных странах. Так, в Европе она колеблется от 4,6 на 100 000 жителей в Норвегии, до 103,8 на 100 000 человек в Молдове [10]. В азиатском регионе (на примере Тайваня) летальность, обусловленная ЦП, — 41 случай на 100 000 населения [22].

При этом довольно часто нет клинических или лабораторных признаков прогрессирования заболевания. Важно заметить, что более чем у 50% больных манифестация болезни может происходить только в декомпенсированной стадии, наличие которой свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания, когда более чем у 70% больных в качестве единственного метода лечения предлагается трансплантация печени,

проведение которой ограничено по ряду причин [1, 3, 6, 7, 15].

В этой связи одной из наиболее важных проблем современной медицины является изучение предикторов прогрессирования хронических вирусных гепатитов в ЦП. В последние годы активно ведется поиск генетических детерминант в качестве ранних маркеров риска развития ЦП. Выявлено, что наиболее частым изменением структуры генов является однонуклеотидный полиморфизм (SNP), обусловленный точечными мутациями в определенных позициях ДНК, для которых в той или иной популяции существуют различные варианты последовательностей. Именно полиморфизм генов отвечает за реакции, которые возникают у конкретного человека при действии на организм различных факторов. В настоящее время клиницисты уже используют генетический маркер SNP в позициях rs12979860 и rs8099917 гена IL28B. В последние годы доказана значимость полиморфизмов гена IL28B, кодирующего интерферон лямбда 3-го типа и расположенного на 19-й хромосоме, как предиктора достижения устойчивого вирусологического ответа [11]. Встречались единичные исследования, посвященные влиянию IL28B полиморфизма на эффективность лечения хронического гепатита В. Ученые не обнаружили значительных связей между полиморфизмом данного гена и гепатитом В. Также не установлено взаимосвязи между полиморфизмом IL28B и последствиями гепатита В [14].

Не проводилось исследований по изучению влияния генетических детерминант человека. Мы не встретили ни одного исследования по влиянию полиморфизма IL28B-гена на прогноз исхода вирусного гепатита D. Это побудило нас проанализировать связь полиморфизмов IL28B гена с ЦП вследствие гепатита D.

Принимая во внимание приведенные литературные данные, мы поставили целью исследований изучение влияния генетических вариаций IL28B-гена на риск развития ЦП и возможность прогноза исхода заболевания у HDV-инфицированных пациентов.

Результаты проведенных исследований показали, что распределение генотипов IL28B при ЦП-индуцированном HDV-инфекцией, значительно отличалось от ЦП HBV этиологии как по rs8099917 TT-генотипу ($p < 0,001$), так и по rs8099917 TG генотипу ($p < 0,001$). Традиционные факторы риска развития ЦП (пол, возраст, вирусная нагрузка, сопутствующие заболевания) мало влияли на исход хронических вирусных гепатитов. Геномный скрининг SNP в rs8099917 IL28B-гена позволяет разработать стандартный подход к прогнозированию индивидуальной предрасположенности к HDV-инфекции и возможности риска развития ЦП.

Возникает вопрос о максимально раннем начале профилактических мероприятий и, следовательно, об индивидуальных критериях повышенного риска развития ЦП.

Заключение

Результаты проведенных исследований показали, что распределение генотипов при ЦП, индуцированных HDV, значительно отличалось от ЦП HBV-этиологии, как по ТТ-генотипу, так и ТГ-генотипу.

Таким образом, генетический анализ — это перспективный метод неинвазивной диагностики риска развития ЦП. Преимущество генетических маркеров состоит в том, что они несут информацию о предрасположенности к заболеванию и его исходу независимо от других факторов как окружающей среды, так и индивидуальных особенностей организма. Необходимо продолжить дальнейшее изучение значимости в прогрессии хронического гепатита D rs8099917 IL28B-гена, как предиктора возможного формирования ЦП.

Геномный скрининг SNP позволит разработать стандартный подход к прогнозированию предрасположенности к различным заболеваниям.

Исследования и подготовка статьи не имели финансовой поддержки. Конфликта интересов в статье не было.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Ханина Н.Ю. Подходы к выбору дозы лекарственных препаратов у пациентов с циррозом печени. *Фарматека*. 2006; [1(116)]: 76—84.
2. Григорьев С.Г., Иванов В.В., Мизерене Р.В. и др. Многомерные математико-статистические модели классификации в медицине: *Учебное пособие*. СПб.; 2005: 142 с.
3. Ивашкин В.Т. *Библиотека Русского медицинского журнала: Болезни органов пищеварения (для специалистов и врачей общей практики)*. 2007; 9(2): 62—7.
4. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Настоящее и будущее клинической гепатологии. *Библиотека Русского медицинского журнала: Болезни органов пищеварения (для специалистов и врачей общей практики)*: 2002; 4(1): 13—5.
5. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Возможности коррекции метаболических нарушений при печеночной энцефалопатии. *Библиотека Русского медицинского журнала: Болезни органов пищеварения (для специалистов и врачей общей практики)*. 2005; 7(2): 77—81.
6. Калинин А.В. Настоящее и будущее клинической гепатологии. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2001; 8—14.
7. Ковалева Л.И., Холошина Г.И., Логинова В.И., Родионова Л.В. Синдром портальной гипертензии по данным клинических исследований. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2003; 10(1): 17.
8. Симанкова Т.В., Гармаш И.В., Аришева О.С., Манухина Н.В. Полиморфизм гена ИЛ-28В как предиктор ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С. *Клиническая фармакология и терапия*. 2012; 12(1): 1—6.
9. Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство: Пер. с англ. под ред. 3. Г. Анросиной, Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА*. 1999.

10. Эволюция представлений о фиброзе и циррозе печени. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2005; (1): 2—6.
11. Юшук Н.Д., Знойко О.О., Балмасова И.П., Федосеева Н.В. и др. Иммуногенетические предикторы быстрого вирусологического ответа на противовирусную терапию больных хроническим гепатитом С. *Тер. арх*. 2012; 83(11): 11—7.
12. Яковенко А.В., Яковенко Э.П. Цирроз печени: вопросы терапии. *Consilium Medicum*. 2008; 2(7): 8—13.
13. Boyer N., Marcellin P. Pathogenesis diagnosis and management of hepatitis C. *J. Hepatol*. 2000; 32(1): 98—112.
14. Jiao X.L., Gao Y.T., Jing L. et al. Studies on the relationship between polymorphism of IL-28B rs8099917 and the outcome of HBV infection. *Abstract, China*. 2011; 32(11): 1143—7.
15. Kamath P.S. et al. Mayo Clinic End-Stage Liver Disease (MELD) model. Prediction of survival. In: *Hepatology Watch. 2001. Issue: Highlights of Digestive Disease Week. May 20—23, 2001*. Atlanta. 2001: Abstracts 338—411.
16. Perrella A., Conca P., Tarantino G. CD8+/CD38+ immune activity and clinical significance in HCV patients with and without interferon therapy. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2000; 4: 127—31.
17. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. *Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC Groups*. *Lancet*. 1997; 349: 825—32.
18. Suppiah V., Moldovan M., Ahlenstiel G. et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat. Genet*. 2009; 41: 1100—4.
19. Sulkowski M.S., Mast E.E., Seeff L.B., Thomas D.L. Hepatitis C virus infection as an opportunistic disease in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis*. 2000; 30(1): 77—84.
20. Shiffman M.L. Improvement in liver histopathology associated with interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Viral Hepatol. Rev*. 1999; 5: 27—43.
21. Tanaka Y., Nishiuda 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; 41: 1105—9.
22. Yang H.I., Chen C.J., Jen C.L. et al. *Dig. Dis. Week*. 2007; 19—24.
23. Zarski J.-P., Bohn B., Bastie A. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J. Hepatol*. 1998; 28: 27—33.

REFERENCES

1. Belousov Yu.B., Khanina N.Yu. Approaches to the choice of doses of drugs in patients with liver cirrhosis. *Farmateka*. 2006; [1(116)]: 76—84. (in Russian)
2. Grigor'yev S.G., Ivanov V.V., Mizerene R.V. et al. *Multidimensional mathematical and Statistical Models of Classification in Medicine: Tutorial*. St. Petersburg. 2005. (in Russian)
3. Ivashkin V.T. *Biblioteka Russkogo meditsinskogo zhurnala: Bolezni organov pishchevareniya (dlya spetsialistov i vrachey obshchey praktiki)*. 2007; 9(2): 62—7. (in Russian)
4. Ivashkin V.T., Bueverov A.O. The present and future of clinical hepatology. *Biblioteka Russkogo meditsinskogo zhurnala: Bolezni organov pishchevareniya (dlya spetsialistov i vrachey obshchey praktiki)*. 2002; 4(1): 13—5. (in Russian)
5. Ivashkin V.T., Shulpekova Yu.O. Correction facilities of metabolic disturbances in hepatic encephalopathy. *Biblioteka Russkogo meditsinskogo zhurnala: Bolezni organov pishchevareniya (dlya spetsialistov i vrachey obshchey praktiki)*. 2005; 7(2): 77—81. (in Russian)
6. Kalinin A.V. Present and future of clinical hepatology.

- Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2001; 8—14. (in Russian)
7. Kovaleva L.I., Kholoshina G.I., Loginov V.I., Rodionova L.V. The syndrome of portal hypertension in clinical trials. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2003; 10(1): 17. (in Russian)
 8. Simankova T.V., Garmash I.V., Arisheva O.S., Manukhina N.V. Polymorphism of the IL-28B gene as a predictor of response to antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2012; 12(1): 1—6. (in Russian)
 9. Sherlock Sh., Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary Tracts: Practical Guideline: Translation from English / Ed. Z.G. Aprosinfa, N.A. Mukhin.* Moscow: GEOTAR MEDITSINA; 1999. (in Russian)
 10. Evolution concepts of liver fibrosis and cirrhosis. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii i gepatologii.* 2005; (1): 2—6. (in Russian)
 11. Yushchuk N.D., Znoyko O.O., Balmasova I.P., Fedoseyeva N.V. et al Immunogenetic predictors of rapid virological response to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Ther. arch.* Moscow; 2012; 83(11): 11—7. (in Russian)
 12. Yakovenko A.V., Yakovenko E.P. Liver cirrhosis: therapy questions. *Consilium Medicum.* 2008; 2(7): 8—13. (in Russian)
 13. Boyer N., Marcellin P. Pathogenesis diagnosis and management of hepatitis C. *J. Hepatol.* 2000; 32(1): 98—112.
 14. Jiao X.L., Gao Y.T., Jing L. et al. Studies on the relationship between polymorphism of IL-28B rs8099917 and the outcome of HBV infection. *Abstract, China.* 2011; 32(11): 1143—7.
 15. Kamath P.S. et al. Mayo Clinic End-Stage Liver Disease (MELD) model. Prediction of survival. In: *Hepatology Watch. 2001. Issue: Highlights of Digestive Disease Week. May 20—23, 2001.* Atlanta. 2001: Abstracts 338—411.
 16. Perrella A., Conca P., Tarantino G. CD8+/CD38+ immune activity and clinical significance in HCV patients with and without interferon therapy. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2000; 4: 127—31.
 17. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC Groups. *Lancet.* 1997; 349: 825—32.
 18. Suppiah V., Moldovan M., Ahlenstiel G. et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat. Genet.* 2009; 41: 1100—4.
 19. Sulkowski M.S., Mast E.E., Seeff L.B., Thomas D.L. Hepatitis C virus infection as an opportunistic disease in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30(1): 77—84.
 20. Shiffman M.L. Improvement in liver histopathology associated with interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Viral Hepatol. Rev.* 1999; 5: 27—43.
 21. Tanaka Y., Nishiuda 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; 41: 1105—9.
 22. Yang H.I., Chen C.J., Jen C.L. et al. *Dig. Dis. Week.* 2007; 19—24.
 23. Zarski J.-P., Bohn B., Bastie A. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J. Hepatol.* 1998; 28: 27—33.

Поступила 25.03.2016

Сведения об авторах:

Мусабаев Эркин Исакович, проф. директор НИИ вирусологии МЗ Республики Узбекистан.