

Кузин С.Н.^{1,2,3}, Кудрявцева Е.Н.¹, Корабельникова М.И.¹, Хоруженко А.С.³, Глиненко В.М.⁴, Богомолов П.О.¹, Мантров А.И.³, Дубоделов Д.В.³, Полонский В.О.², Лавров В.Ф.³, Семенов Т.А.²

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА 28В, КАК ПАРАМЕТР МОНИТОРИНГА СИСТЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ГЕПАТИТОМ С

¹ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ²ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, ул. Н.Ф.Гамалеи, 18; ³ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова», 105064, Москва, Малый Казенный пер., 5а; ⁴ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», 129626, Москва, Графский пер., 4/9

Изучены соотношения генотипов гена IL28B (rs12979860 C>T, rs8099917 T>G) у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) и группы сравнения (пациенты с хроническим гепатитом В) в Московской области. Генотипы CC (rs12979860) и TT (rs8099917), являющиеся предикторами устойчивого вирусологического ответа на противовирусную терапию, обнаружены соответственно у 26 и 55% пациентов с ХГС и 45 и 71% пациентов группы сравнения. Различия в показателях этих групп статистически значимы. Выявлено отсутствие различий в частоте определения генотипов гена IL28B у пациентов с ХГС в зависимости от генотипа ВГС.

Высказано мнение, что включение полиморфизма гена IL28B в систему эпидемиологического надзора за гепатитом С как еще одного параметра, подлежащего мониторингу, позволит повысить ее эффективность. Определено место мониторинга ПНП гена IL28B в системе эпидемиологического надзора за гепатитом С и параметры, которые дополнят информационную базу, необходимую для формирования эпидемиологического прогноза.

Ключевые слова: простой нуклеотидный полиморфизм гена IL28B; хронический гепатит С; эпидемиологический надзор.

Для цитирования: Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. 20 (2): 19–25.

Kuzin S.N.^{1,2,3}, Kudryavtseva E.N.¹, Korabelnikova M.I.¹, Horuzhenko A.S.³, Glinenko V.M.⁴, Bogomolov P.O.¹, Mantrov A.I.³, Dubodelov D.V.³, Polonsky V.O.², Lavrov V.F.³, Semenenko T.A.²

POLYMORPHISM OF INTERLEUKIN 28B GENE AS THE MONITORING PARAMETER OF THE EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE SYSTEM FOR HEPATITIS C

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) named after M.F. Vladimirovsky, 61/2, Shchepkina Str., Moscow, Russian Federation, 129110

²Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya» 18, Gamalei Str., Moscow, Russian Federation, 123098

³I.I.Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, 5A, Malyy Kazenny bystr., Moscow, Russian Federation, 105064

⁴The Directorate of Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the city of Moscow, 4/9, Grafsky bystr., Moscow, Russian Federation, 129626

The ratio of gene IL28B genotypes (rs12979860 C>T, rs8099917 T>G) were studied in patients with chronic hepatitis C (CHC) and in the comparison group (patients with chronic hepatitis B) in the Moscow region. Genotypes CC (rs12979860) and TT (rs8099917), which are the predictors of sustained virological response to the antiviral therapy, were found in 26% and 55% of CHC patients and in 45% and 71% patients in the comparison group, respectively. The differences in these groups are statistically significant. There was revealed an absence of differences in the frequency of detection of gene IL28B genotypes in CHC patients, in dependence on the HCV genotype. There was advanced an opinion that the inclusion of Simple Nucleotide Polymorphism in the gene IL28B, as another parameter to be monitored, will increase effectiveness of the monitoring. The monitoring of Single Nucleotide Polymorphism (SNP) in IL28B gene in the system of the epidemiological surveillance for hepatitis C, as another parameter to be monitored will allow to increase its efficacy. There was determined the place of the monitoring for Single Nucleotide Polymorphism (SNP) in IL28B gene in the system of the epidemiological surveillance for hepatitis C as the parameters which extend the information base required for the formation of an epidemiological forecast.

Key words: Simple Nucleotide Polymorphism in the gene IL28B; chronic hepatitis.

Citation: Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2015; 20(2): 19–25. (In Russ.)

Анализируя современную эпидемиологическую ситуацию в отношении гепатита С (ГС) в России, специалисты едины в том, что при наличии определенных достижений, выразившихся главным образом в значительном снижении заболеваемости

острым ГС (ОГС), это заболевание остается одной из основных проблем отечественного здравоохранения [1]. Высокий уровень заболеваемости хроническим ГС (ХГС), наносимый вред здоровью людей, значительный экономический ущерб обуславливают сохранение статуса ГС в качестве социально значимого заболевания, что требует существенного усиления противоэпидемических мероприятий [2, 3].

Функционирующая в России система эпидемио-

Для корреспонденции: Кузин Станислав Николаевич, доктор мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФГБУ «ФНИЦЭМ им.Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России, e-mail: drkuzin@list.ru

логического надзора за ГС, позволяющая эффективно проводить ретроспективный анализ с целью выработки научно обоснованного комплекса противоэпидемических мероприятий, является открытой и развивающейся, что дает возможность включать в нее новые параметры мониторинга, актуализированные в результате научных исследований последних лет. Так, в рамках проекта «Геном человека» была выявлена связь простого нуклеотидного полиморфизма (ПНП) гена интерлейкина-28В (*IL28B*) с темпами развития фиброза печени и эффективностью противовирусной терапии при ХГС. В 2009 г. в 19-й хромосоме были обнаружены однонуклеотидные замены в двух локусах rs12979860 (замена цитозина на тимин) и rs 8099917 (замена тимина на гуанин) [4, 5]. Исследования показали, что наличие у пациента аллельного варианта (генотипа) СС локуса rs12979860 (расположен в гене, кодирующем *IL28B*) и ТТ локуса rs8099917 (расположен вблизи гена, кодирующего *IL28B*) свидетельствует о высокой вероятности достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) на противовирусную терапию [6–9]. В результате информация о генотипе гена *IL28B* у пациента с ХГС позволила персонифицировать схемы противовирусной терапии.

Вместе с тем информация о полиморфизме гена *IL28B* может иметь значение не только для выбора схемы лечения конкретного пациента. Мониторинг соотношения аллельных вариантов гена *IL28B* (rs12979860 С>Т, rs8099917 Т>G) в сочетании с определением генотипической принадлежности вируса гепатита С (ВГС) у пациентов с ХГС в настоящее время представляется важным дополнением диагностической подсистемы эпидемиологического надзора за ГС. Установлено, что для различных этнических групп степень выраженности предикции УВО или интенсивности развития фиброза печени у пациентов с ХГС ПНП гена *IL28B* неодинакова [10]. Кроме того, выявлена зависимость, согласно которой у пациентов с I генотипом ВГС, даже при благоприятном генотипе гена *IL28B*, вероятность получения УВО существенно снижается [11]. Для России с учетом ее многонационального населения и активной миграции, в том числе и из ближнего зарубежья, исследования по этой проблеме представляются весьма актуальными.

Цель данной работы – определить сравнительную частоту встречаемости аллельных вариантов (генотипов) гена *IL28B* у пациентов с ХГС и в группе сравнения в Московской области.

Материалы и методы

Исследование выполнено в головной лаборатории диагностики СПИДа и вирусных гепатитов МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского с привлечением специалистов лаборатории неспецифической профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалеи»

Минздрава России и лаборатории диагностики вирусных инфекций ФБГНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова». Обследованы 307 взрослых пациентов (161 женщина и 146 мужчин), включая 252 пациента с ХГС и 55 – с хроническим гепатитом В (ХГВ) в качестве группы сравнения.

РНК и генотипическую принадлежность ВГС определяли с помощью наборов реагентов «ОТ-Гепатоген-С» и «ОТ-Гепатоген-С генотип». Для детекции ДНК ВГВ использовали набор реагентов «Гепатоген-Б». Генетические полиморфизмы гена *IL28B* определяли с помощью комплекта реагентов для выделения ДНК «Проба-ГС-генетика» и набора реагентов «ИммуноГенетика *IL28B*» (ПЦР в режиме реального времени). Все использованные диагностические наборы производства ООО «НПО ДНК-технология», Москва.

Статистическую значимость различий показателей удельного веса генотипов гена *IL28B* (rs12979860 С>Т) и (rs8099917 Т>G) оценивали с помощью показателя хи-квадрат с поправкой Йетса.

Результаты и обсуждение

Для анализа соотношения аллельных вариантов (генотипов) гена *IL28B* (rs12979860 С>Т) и (rs8099917 Т>G) все обследованные пациенты были разделены на две группы: с ХГС ($n = 252$ пациента) и с ХГВ ($n = 55$ пациентов). В рамках этих групп пациентов выделены отдельные подгруппы, включающие женщин и мужчин. Результаты приведены в табл. 1.

Констатировано, что различия в частоте определения генотипов *IL28B* (rs12979860 С>Т, rs8099917 Т>G) в сравниваемых группах пациентов, связан-

Таблица 1

Частота встречаемости аллельных вариантов гена *IL28B* (rs12979860 С>Т, rs8099917 Т>G) у пациентов с ХГС и группы сравнения (пациенты с ХГВ) в Московской области (в %)

Контингент/ПНП	Локус rs12979860		
	генотип СС	генотип СТ	генотип ТТ
Женщины (ХГС)	24	63	13
Мужчины (ХГС)	28	56	16
Все пациенты (ХГС)	26	60	14
Женщины (ХГВ)	44	56	-
Мужчины (ХГВ)	47	43	10
Все пациенты (ХГВ)	45	49	6
Контингент/ПНП	Локус rs8099917		
	Генотип ТТ	Генотип TG	Генотип GG
Женщины (ХГС)	54	42	4
Мужчины (ХГС)	57	37	6
Все пациенты (ХГС)	55	40	5
Женщины (ХГВ)	72	28	-
Мужчины (ХГВ)	70	23	7
Все пациенты (ХГВ)	71	25	4

Таблица 2

Удельный вес различных сочетаний аллельных вариантов локусов rs12979860 и rs8099917 гена IL28B у пациентов с ХГВ и ХГС в Московской области (в %)

Контингент	Сочетание генотипов*					
	СС/ТТ	СТ/ТТ	СТ/ТГ	ТТ/ТТ	ТТ/ТГ	ТТ/ГГ
Пациенты с ХГС	26	26	33	3	7	5
Пациенты группы сравнения	45	25	24	-	2	4

* – сочетания генотипов СС/ТГ, СС/ГГ, СТ/ГГ в исследуемых группах пациентов не выявлены.

ные с их половой принадлежностью, отсутствуют, что дает возможность при дальнейшем анализе этот фактор не учитывать.

В рамках нашего исследования с наибольшей частотой определен генотип СТ (rs12979860) у пациентов с ХГС и группы сравнения (60 и 49% соответственно). Вместе с тем благодаря исследованиям последних лет твердо установлено, что генотипы СТ и ТТ (rs12979860) являются предикторами слабого ответа на противовирусную терапию. По данным A.J.Thompson et al. (2010) [11] частота УВО у пациентов белой расы с ХГС при генотипах СТ и ТТ (rs12979860) составляла лишь 33 и 27% соответственно. В нашем исследовании совокупная частота определения генотипов СТ и ТТ (rs12979860) у пациентов с ХГС и группы сравнения составила 74 и 55%. Таким образом, можно констатировать, что у подавляющего большинства пациентов с ХГС определены генотипы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом противовирусной терапии ГС. Генотип СС, который является предиктором высокой вероятности УВО, низкой интенсивности развития фиброза печени и более высокой вероятности спонтанного клиренса при ОГС, определен у 26% пациентов с ХГС и у 45% лиц группы сравнения. Различия в частоте определения генотипа СС (rs12979860) в сравниваемых группах достоверны ($\chi^2 = 7,264$; $p < 0,01$). О подобных различиях сообщили О.О.Знойко и соавт. (2011) [12], выполняя исследование в Москве. По их данным, генотип СС (rs12979860) был обнаружен у 36,9% пациентов с ХГС и 56% доноров крови, которых обследовали как группу сравнения. Такие же закономерности обнаружили D.L.Thomas et al. (2009) [7] и H.L.Tilmann et al. (2010) [13]. По мнению этих авторов, с которыми можно согласиться, различия в частоте определения генотипа СС (rs12979860) в этнически однородной популяции пациентов с ХГС и здоровых людей возникают в связи с тем, что у пациентов с наличием этого генотипа чаще происходит спонтанная элиминация вируса и реже - хронизация инфекции. Таким образом, генотип СС (rs12979860) выступает как селективный фактор. В то же время эта закономерность подтверждается не всегда. По данным И.А.Булатовой и соавт. (2013) [14], выполнявших ис-

следования в Пермском крае, удельный вес генотипа СС у пациентов с ХГС и у доноров крови, обследованных в качестве группы сравнения, составлял 36 и 42% соответственно (различия этих показателей статистически незначимы).

Показатели удельного веса генотипов СТ и ТТ (rs12979860) у пациентов сравниваемых групп достоверных различий не имели (табл. 1): генотип СТ определен у 60% пациентов с ХГС и 49% пациентов с ХГВ ($p > 0,05$) и генотип ТТ – соответственно у 14 и 6% ($p > 0,05$).

Соотношение генотипов локуса rs8099917 у пациентов исследуемых групп характеризовалось преобладанием генотипа ТТ, который определен у 55% (пациенты с ХГС) и 71% (группа сравнения). Различия между этими показателями статистически значимы ($\chi^2 = 3,973$; $p < 0,05$), что указывает на наличие той же закономерности, которую обнаружили и для локуса rs12979860. Наличие у пациента генотипа ТТ (rs8099917) следует рассматривать как благоприятный признак, указывающий на более высокую вероятность УВО [10, 15]. Генотипы ТГ и ГГ у пациентов с ХГС обнаружены соответственно в 40 и 5% случаев, в группе сравнения — в 25 и 4%.

Вместе с тем представляет интерес соотношение сочетаний различных генотипов локусов rs12979860 и rs8099917 гена IL28B у пациентов исследуемых групп. Сочетание генотипов СС (rs12979860) и ТТ (rs8099917), которое следует расценивать как максимально благоприятное, зафиксировано у 26% пациентов с ХГС и 45% - у пациентов группы сравнения (табл. 2).

Различия этих показателей статистически значимы ($\chi^2=7,264$; $p<0,01$). Таким образом, можно констатировать, что в случайной выборке взрослых пациентов с ХГС в Московской области удельный вес лиц с высоким риском неустойчивого вирусологического ответа на противовирусную терапию весьма велик и составляет 74%. В группе сравнения доля таких пациентов составила 55%.

Особый интерес представляет определение ПНП гена IL28B у пациентов с ХГС, вызванным различными генотипами/подтипами ВГС. В рамках данного исследования пациенты с ХГС были разделены на две группы: А – пациенты с ХГС, вызванным подтипом 1b ВГС ($n=117$); Б – пациенты с ХГС, вызванным другими генотипами/подтипами ВГС ($n=138$). Группа сравнения осталась та же – пациенты с ХГВ ($n=52$). Результаты определения генотипов локусов rs12979860 и rs8099917 у пациентов этих подгрупп и группы сравнения приведены в табл. 3.

Показано отсутствие различий в частоте встречаемости аллельных вариантов гена IL28B (rs12979860 C>T, rs8099917 T>G) у пациентов с ХГС, вызванным различными генотипами/подтипами ВГС. Так, у пациентов групп А и Б генотип СС (rs12979860) определен в 26 и 24%, генотип ТТ (rs8099917) - в 56 и 54% случаев соответственно. Удельный вес пациентов с гетерозиготными (СТ и ТГ) и гомозиготными

Таблица 3

Аллельные варианты гена *IL28B* (rs12979860 C>T, rs8099917 T>G) у пациентов с ХГС, вызванном различными генотипами/подтипами ВГС, и у пациентов группы сравнения в Московской области (в %%).

Локус rs12979860			
Контингент/ПНП	Генотип СС	Генотип СТ	Генотип ТТ
А. Пациенты с ХГС (подтип ВГС 1b)	26	62	12
Б. Пациенты с ХГС (другие подтипы/генотипы ВГС)	24	57	19
Локус rs8099917			
Контингент/ПНП	Генотип ТТ	Генотип ТG	Генотип GG
А. Пациенты с ХГС (подтип ВГС 1b)	56	42	2
Б. Пациенты с ХГС (другие подтипы/генотипы ВГС)	54	37	9

(ТТ и GG) вариантами гена *IL28B* также не различался (см. табл. 3). Различия выявлены между показателями удельного веса генотипа СС (rs12979860) у пациентов групп А и Б, с одной стороны, и пациентов группы сравнения, у которых этот генотип определен в 45% случаев ($\chi^2 = 5,872; p < 0,05$ и $\chi^2 = 7,687; p < 0,01$) – с другой. Показатели удельного веса остальных генотипов локусов rs12979860 и rs8099917 у пациентов групп А и Б не имели статистически значимых отличий от показателей групп сравнения.

Сочетание генотипов СС (rs12979860) и ТТ (rs8099917) у пациентов групп А и Б выявлено с одинаковой частотой - соответственно в 26 и 25% случаев. Также никаких различий не обнаружено и в отношении других сочетаний (табл. 4).

Можно констатировать отсутствие различий в удельном весе сочетаний отдельных генотипов гена *IL28B* у пациентов с ХГС, вызванном подтипом ВГС 1b и другими генотипами/подтипами ВГС.

Резюмируя результаты определения ПНП гена *IL28B* у пациентов с ХГС и группы сравнения в Московской области, чье население преимущественно составляют восточные славяне, можно констатировать наличие следующих закономерностей:

а) установлено, что частота определения генотипа СС (rs12979860), являющегося предиктором УВО на противовирусную терапию, меньшей интенсивности фиброза печени у пациентов с ХГС и более высокой вероятности спонтанного клиренса при ОГС, у пациентов с ХГС ниже, чем у пациентов группы сравнения – соответственно 26 и 45% ($\chi^2 = 7,264; p < 0,01$);

б) показатели удельного веса генотипа ТТ (rs8099917) у пациентов сравниваемых групп составляют 55% (пациенты с ХГС) и 71% (пациенты группы сравнения) соответственно и являются статистически значимыми ($\chi^2 = 3,973; p < 0,05$);

в) показано отсутствие различий в частоте опреде-

ления отдельных генотипов гена *IL28B* (rs12979860 C>T, rs8099917 T>G) у пациентов сравниваемых групп, связанных с гендерными различиями;

г) наиболее благоприятное сочетание генотипов гена *IL28B* (СС/ТТ) обнаружено у 26% пациентов с ХГС и 45% у пациентов группы сравнения ($\chi^2 = 7,264; p < 0,01$);

д) различий в частоте определения генотипов гена *IL28B* у пациентов с ХГС, вызванным подтипом ВГС 1b и другими генотипами/подтипами ВГС, не обнаружено.

В настоящее время определение полиморфизма гена *IL28B* у пациентов с ХГС рассматривается с позиции индивидуализации противовирусной терапии, что дает возможность в зависимости от генотипа, выявленного у пациента, определять сроки лечения и дозы препаратов, не только увеличивая их, но и уменьшая. Вместе с тем, по нашему мнению, включение полиморфизма гена *IL28B* в систему эпидемиологического надзора за гепатитом С как еще одного параметра, подлежащего мониторингу, позволит повысить ее эффективность. Соотношение генотипов гена *IL28B* является важной характеристикой популяций с позиции оценки предполагаемого удельного веса случаев спонтанного выздоровления при ОГС, а также эффективности лечения пациентов с ХГС. Вероятность достижения УВО среди пациентов с ХГС, ассоциированная со структурой генотипов гена *IL28B*, может быть важной оценочной характеристикой для популяции, с точки зрения прогноза активности пациентов, получивших противовирусную терапию, в качестве потенциальных источников инфекции. Очевидно, что эпидемиологическая опасность больных ХГС со стойкой ремиссией значительно меньше, чем у пациентов с активным инфекционным процессом.

Вместе с тем информационная значимость полиморфизма гена *IL28B* как параметра мониторинга в системе эпидемиологического надзора за гепатитом С, с нашей точки зрения будет выше при сочетании с определением структуры генотипов/подтипов ВГС. В этом случае будет учитываться совокупное влияние на эпидемический процесс полиморфизма как патогена, так и хозяина. При этом в последнее время

Таблица 4

Удельный вес отдельных сочетаний аллельных вариантов гена *IL28B* (rs12979860 C>T, rs8099917 T>G) у пациентов с ХГС в Московской области

Контингент	Сочетание генотипов*					
	СС/ТТ	СТ/ТТ	СТ/ТG	ТТ/ТТ	ТТ/ТG	ТТ/GG
Пациенты с ХГС (подтип ВГС 1b)	26	26	36	3	6	3
Пациенты с ХГС (другие подтипы/генотипы ВГС)	25	27	31	2	8	7

* – сочетания СС/ТG, СС/GG и СТ/GG не обнаружены.



Схема эпидемиологического надзора за гепатитом С.

зафиксированы существенные изменения в структуре генотипов/подтипов ВГС у взрослых пациентов ХГС, выражающиеся в уменьшении удельного веса подтипа ВГС 1b и увеличении подтипа 3a [16, 17]. При этом установлено, что наиболее активные изменения в соотношении ведущих подтипов ВГС (1b и 3a) происходят у мужчин до 30 лет. Отсутствие достоверной информации о полиморфизме гена *IL28B* с учетом этнического многообразия населения России ограничивает возможности разработки долгосрочного эпидемиологического прогноза, как важнейшей составляющей системы эпидемиологического надзора. Включение мониторинга полиморфизма гена *IL28B* в диагностическую подсистему эпидемиологического надзора за гепатитом С позволит получить важную информацию, характеризующую популяцию с позиции оценки возможной частоты спонтанного выздоровления при ОГС, перспектив эффективности противовирусной терапии, активности инфицированных лиц как источников инфекции. По нашему мнению, эпидемиологический надзор за гепатитом С должен включать 4 основных блока: мониторинг заболеваемости, серологический мониторинг, молекулярно-генетический мониторинг ВГС и мониторинг ПНП среди пациентов с ХГС и здорового населения (см. схему).

Функциональная структура системы эпидемиологического надзора за ГС состоит из подсистемы сбора, учета и хранения информации, подсистемы обработки и анализа информации, подсистемы эпидемиологического диагноза и подсистемы эпидемиологического прогноза. Отсутствие в системе эпидемиологического надзора за ГС информации о

закономерностях ПНП, присущих для анализируемой популяции, не позволит провести полноценный анализ эпидемиологической ситуации и разработать достоверный прогноз. Важно отметить, что такая информация необходима в отношении как пациентов с ХГС, так и здоровой популяции. Информация о полиморфизме гена *IL28B* позволяет количественно оценивать комплекс параметров, характеризующих популяцию, т. е. то, что отсутствует в системе эпидемиологического надзора за ГС в настоящее время, а именно:

- а) риски развития хронических форм гепатита С и вероятность спонтанного клиренса при ОГС;
- б) вероятность достижения УВО у всех групп пациентов с ХГС с последующей оценкой их активности как источников инфекции;
- в) интенсивность развития фиброза печени с точки зрения оценки вреда здоровью популяции в целом.

В результате функционирования системы эпидемиологического надзора за ГС с предлагаемым дополнением станет возможным с высокой степенью достоверности использовать математическое моделирование для прогнозно-аналитических исследований эпидемического процесса ГС, как это сегодня осуществляется в отношении ГВ [18]. По нашему мнению, ПНП гена *IL28B* – важный показатель, без учета которого невозможно получить объективную оценку эпидемиологической ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р., Шутько С.А., Сафиуллина Н.Х., Белый П.А. и др. Социально-экономическое бремя гепатита С: методология оценки и трудности расчета в РФ. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2012; 4: 46-51.
2. Шахгильдян И.В., Ершова О.Н., Михайлов М.И., Кистенева Л.Б., Хухлович П.А., Самохвалов Е.А. и др. Гепатит С в России. *Инфекция и иммунитет*. 2012; 2 (1–2): Материалы X съезда ВНПОЭМП «Итоги и перспективы обеспечения эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации». Москва, 2012): 465–6.
3. Дерябин П.Г. Распространение гепатита С в России становится социальной проблемой. *СанЭпидемКонтроль*. 2009; 4: 34–8.
4. Ge D., Fellay J., Thompson A., Simon J.S., Shianna K.V., Urban T.J. et al. Genetic variation in *IL28B* predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009. 461: 399–401.
5. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M., Kurosaki M., Matsuura K., Sakamoto N. 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.
6. Falletti E., Bitetto D., Fabris C., Cussigh A., Fornasiere E., Cmet S., et al. Role of interleukin 28B rs12979860 C/T polymorphism on the histological outcome of chronic hepatitis C: relationship with gender and viral genotype. *J. Clin. Immunol.* 2011; 31(5): 891–9.

7. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P., Qi Y., Ge D., O'Huigin C. et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009; 461: 798–801.
8. Николаева Л.И., Колотвин А.В., Самоходская Л.М., Сапронов Г.В., Макашова В.В., Самохвалов Е.И. и др. Анализ влияния генетических факторов вируса гепатита С и полиморфизма генов инфицированных людей на развитие фиброза печени. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012; 5: 7–13.
9. Лопаткина Т.Н., Кудлинский И.С. Роль полиморфизмов гена интерлейкина 28В в оценке эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С. *Клиническая гепатология*. 2011; 2: 28–38.
10. Oda K., Uto H., Kumagai K., Ido A., Kusumoto K., Shimoda K. et al. Impact of a single nucleotide polymorphism upstream of the IL28B gene in patients positive for anti-HCV antibody in an HCV hyperendemic area in Japan. *J. Med. Virol.* 2014; 86(11): 1877–85.
11. Thompson A.J., Muir A.J., Sulkowski M.S., Ge D., Fellay J., Shianna K.V. 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; 139: 120–9.
12. Знойко О.О., Пыпкина Е.В., Климова Е.А., Дудина К.Р., Козина А.Н., Абрамов Д.Д. и др. Возможности персонализированного подхода к лечению гепатита С на основании разработанных генетических тестов определения варианта полиморфизма гена ИЛ. *Лечащий врач*. 2011; 10: 39–43.
13. Tillmann H. L., Thompson A. J., Patel K., Wiese M., Tenckhoff H., Nischalke H.D. et al. A polymorphism near IL28 B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology*. 2010; 139 (5): 1586–92.
14. Булатова И.А., Кривцов А.В., Щекотова А.П., Ларионова Г.Г., Щекотов В.В. Взаимосвязь тяжести поражения печени с полиморфизмом гена интерлейкина 28В у больных хроническим гепатитом С. *Фундаментальные исследования*. 2013; 12: 186–90.
15. Колотвин А.В. *Прогностическая значимость генетического полиморфизма патогена и хозяина для оценки эффективности терапии и развития фиброза печени при хроническом гепатите С*: Дисс. ... канд. биол. наук. М.; 2014.
16. Кузин С.Н., Самохвалов Е.И., Заботина Е.Е., Кудрявцева Е.Н., Крель П.Е., Корабельникова М.И., и др. Структура генотипов вируса гепатита С у пациентов с хроническим гепатитом С. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011; 3: 33–8.
17. Кудрявцева Е.Н., Савельева Т.В., Мантров А.И., Кузин С.Н. Структура генотипов вируса гепатита С в Московской области у пациентов с хронической НС-вирусной инфекцией. *Альманах клинической медицины*. 2009; 21: 32–6.
18. Асатрян М.Н., Салман Э.Р., Боев Б.В., Кузин С.Н., Глиненко В.М., Ефимов М.В. Моделирование и прогнозирование эпидемического процесса гепатита В. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012; 1: 49–51.
5. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M., Kurosaki M., Matsuura K., Sakamoto N. 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.
6. Falletti E., Bitetto D., Fabris C., Cussigh A., Fornasiere E., Cmet S. et al. Role of interleukin 28B rs12979860 C/T polymorphism on the histological outcome of chronic hepatitis C: relationship with gender and viral genotype. *J. Clin. Immunol.* 2011; 31(5): 891–9.
7. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P., Qi Y., Ge D., O'Huigin C. et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009; 461: 798–801.
8. Nikolaeva L.I., Kolotvin A.V., Samokhodskaya L.M., Saproнов G.V., Makashova V.V., Samokhvalov E.I. et al. Analysis of the influence of genetic factors of HCV and HIV genes polymorphism in the development of liver fibrosis. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2012; 5: 7–13. (in Russian)
9. Lopatkina T.N., Kudlinsky I.S. The role of interleukin 28B gene polymorphisms in the assessment of the effectiveness of antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Klinicheskaya gepatologiya*. 2011; 2: 28–38.
10. Oda K., Uto H., Kumagai K., Ido A., Kusumoto K., Shimoda K. et al. Impact of a single nucleotide polymorphism upstream of the IL28B gene in patients positive for anti-HCV antibody in an HCV hyperendemic area in Japan. *J. Med. Virol.* 2014; 86(11): 1877–85.
11. Thompson A.J., Muir A.J., Sulkowski M.S., Ge D., Fellay J., Shianna K.V. 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; 139: 120–9.
12. Znoyko O.O., Pypkina E.V., Klimova E.A., Dudina K.R., Kozina A.N., Abramov D.D. et al. Features of the personalized approach to treatment for hepatitis C based on developed genetic tests identify variations of IL polymorphism. *Lechashchiy vrach*. 2011; 10: 39–43.
13. Tillmann H. L., Thompson A. J., Patel K., Wiese M., Tenckhoff H., Nischalke H.D. et al. A polymorphism near IL28 B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology*. 2010; 139 (5): 1586–92.
14. Bulatova I.A., Krivtsov A.V., Shchekotova A.P., Larionova G.G., Shchekotov V.V. Relationship between the severity of liver damage with the IL28B gene polymorphism in patients with chronic hepatitis C. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 12: 186–90.
15. Kolotvin A.V. *Prognostic Significance of Genetic Polymorphism of the Pathogen and the Host to Evaluate the Effectiveness of Therapy and the Development of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C*: Diss. Moscow; 2014. (in Russian)
16. Kuzin S.N., Samokhvalov E.I., Zabolina E.E., Kudryavtseva E.N., Krel P.E., Korabelnikova M.I., et al. The structure of the hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2011; 3: 33–8. (in Russian)
17. Kudryavtseva E.N., Saveleva T.V., Mantrov A.I., Kuzin S.N. The structure of the hepatitis c virus genotypes in the Moscow region in patients with chronic HCV infection. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2009; 21: 32–6. (in Russian)
18. Asatryan M.N., Salman E.R., Boev B.V., Kuzin S.N., Glinenko V.M., Efimov M.V. Modeling and prediction of epidemic hepatitis B process. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2012; 1: 49–51. (in Russian)

Поступила 15.12.14

REFERENCES

1. Yushchuk N.D., Znoyko O.O., Dudina K.R., Shutko S.A., Safullina N.Kh., Belyy P.A. et al. The socio-economic burden of hepatitis: evaluation methodology and constraints in the Russian Federation. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2012; 4: 46–51. (in Russian)
2. Shakhgil'dyan I.V., Ershova O.N., Mikhailov M.I., Kisteneva L.B., Khukhlovitch P.A., Samokhvalov E.A. et al. Hepatitis C in Russian. *Infektsiya i immunitet*. 2012; 2 (1–2: X Congress VN-ROAMP Materials «Results and Prospects of Epidemiological Welfare of the Population of the Russian Federation»). Moscow, 2012. 465–6. (in Russian)
3. Deryabin P.G. The distribution of hepatitis C in Russia has become a social problem. *SanEpidemKontrol'*. 2009; 4: 34–8. (in Russian)
4. Ge D., Fellay J., Thompson A., Simon J.S., Shianna K.V., Urban T.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009. 461: 399–401.

Сведения об авторах:

Кудрявцева Елена Николаевна, канд. биол. наук, зав. головной лаб. диагностики СПИДа и вирусных гепатитов МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, e-mail: kudryavtseva@mail.ru; **Корабельникова Марина Игоревна**, инженер головной лаб. диагностики СПИДа и вирусных гепатитов МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, e-mail: markona@mail.ru; **Хоруженко Анастасия Станиславовна**, мл. науч. сотр. лаб. диагностики вирусных инфекций ФБГНУ «НИИВС им. И.И.Мечникова», e-mail: smee@bk.ru; **Глиненко Виктор Михайлович**, доктор

Received 15.12.14

мед. наук, зам. гл. врача Центра гигиены и эпидемиологии в городе Москве, fguz@mossanepid.ru;

Богомолов Павел Олегович, канд. мед. наук, зам. гл. врача по клинико-диагностической работе МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, hepatology@monikiweb.ru; **Мантров Алексей Игоревич**, биолог головной лаб. диагностики СПИ-Да и вирусных гепатитов МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, e-mail: himik65@yandex.ru;

Дубоделов Дмитрий Васильевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории диагностики вирусных инфекций ФБГНУ «НИИВС им. И.И.Мечникова», e-mail: gradient27@

mail.ru; **Полонский Виталий Олегович**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «ФНИЦЭМ им.Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; **Лавров Вячеслав Федорович**, доктор мед. наук, проф. руководитель лаборатории диагностики вирусных инфекций ФБГНУ «НИИВС им. И.И.Мечникова» v.f.lavrov@inbox.ru; **Семененко Татьяна Анатольевна**, доктор мед. наук, проф., руководитель отд. эпидемиологии ФГБУ «ФНИЦЭМ им.Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России, e-mail: semenenko@gamaleya.org; **Полонский Виталий Олегович**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.36-002-022.6-085.281.8-036.8

Рюмин А.М.¹, Корочкина О.В.¹, Собчак Д.М.¹, Соболевская О.Л.¹, Бутина Т.Ю.², Кузнецова И.В.², Корейво Е.Г.³

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

¹ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского 10; ²ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, 603950, г. Нижний Новгород, ул. М. Ямская, 71; ³ООО «Клиника современных технологий "Садко"», 603057, г. Нижний Новгород, ул. Бекетова, 13

Несмотря на многочисленные исследования, проблема прогнозирования эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С остается актуальной. Как показали недавние исследования, полиморфизм гена ILB28 в значительной мере определяет достижение устойчивого вирусологического ответа. В настоящем исследовании у 70 больных хроническим гепатитом С оценены факторы, влияющие на результаты лечения, их распространенность в популяции и использование контроля над ними в качестве предиктора эффективности терапии. Обсуждается возможность коррекции некоторых из них. Это позволяет прогнозировать достижение устойчивого вирусологического ответа. Подтверждена необходимость учета полиморфизма гена ILB28 в связи с широким распространением в популяции нормальных генотипов локусов rs12979860 и rs8099917.

К л ю ч е в ы е с л о в а: гепатит С; интерлейкин-B28; противовирусная терапия.

Для цитирования: Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. 20 (2): 25–29.

Ryumin A.M.¹, Korochkina O.V.¹, Sobchak D.M.¹, Sobolevskaya O.L.¹, Butina T.Yu.², Kuznetsova I.V.², Koreyvo E.G.³

MODERN POSSIBILITIES FOR THE PREDICTION OF THE EFFICACY OF ANTIVIRAL THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1, Minina i Pozharskogo Square, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005

²Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after N.I.Blokhina. 44, Gruzinskaya St., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950

³Clinic of modern technologies «Sadko», 13, Beketova Str., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603057

Despite numerous investigations, the problem of predicting of efficiency of the antiviral therapy of chronic hepatitis C (CHC) remains to be actual. As recent investigations showed polymorphism of IL-B28 gene in large part determines the achievement of the sustained virological response. In this study in 70 CHC patients there were evaluated factors which influence on the results of the treatment, their occurrence in the population, and the use the control them as a predictor of the efficacy of the therapy. There is considered the possibility of correction of some of them. This allows you to predict the achievement of sustained virological response. There has been confirmed the need for the accounting of IL-B28 gene polymorphism in the relation to the wide spread occurrence in the population of normal genotypes in loci Rs12979860 and Rs8099917.

Key words: hepatitis C; interleukin-B28; antiviral therapy.

Citation: Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2015; 20(2): 25–29. (In Russ.)

Иммунопатогенез изменений в процессе эффективной и неэффективной противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС) остается одной из наиболее актуальных проблем исследований современной инфектологии [5, 7].

Для корреспонденции: Рюмин Александр Михайлович, канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия, e-mail: selearion@mail.ru

Особое внимание в последние годы уделяется полиморфизму гена, кодирующего синтез ILB28 (интерферон-лямбда). Его называют одним из наиболее важных факторов, определяющих эффективность комбинированной ПВТ ХГС, сопоставимым по прогностической значимости с генотипом вируса и вирусной нагрузкой [15, 16]. По мнению E. Lawitz [18], генотип ILB28 служит одним из основных предикторов эффективности и безинтерферонового режима ПВТ. Таким образом, для прогнозирования