

УДК: 616.36-002.2-085+616-036:575.174.015.3

## Оценка предикторов стойкого вирусологического ответа и индивидуализация терапии хронического гепатита С на современном этапе

Е.И. Григоренко

Кафедра терапии и семейной медицины ФПО Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, Симферополь

**Ключевые слова:** Хронический гепатит С, противовирусная терапия, прогностические факторы, полиморфизмы генов интерлейкина 28В и инозинтрифосфатазы

**Х**ронический гепатит С (ХГС) продолжает оставаться актуальной проблемой здравоохранения как в Украине так и во всем мире. Это обусловлено в первую очередь значительной распространенностью хронической HCV-инфекции, которая составляет, по разным оценкам, от 169,7 млн. (3,1% населения) [1] до 500-700 млн. человек (10% населения земного шара) [2]. Прогрессирование до цирроза печени (ЦП) наблюдается у 20-30% из них за 20-30 лет течения инфекционного процесса с последующим формированием декомпенсированного ЦП и/или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [3]. До настоящего времени не создана профилактическая вакцина, предупреждающая заражение вирусом гепатита С, не разработаны четкие критерии реконвалесценции. Существует проблема неэффективности лечения основными противовирусными препаратами - интерфероном и рибавирином у ряда больных. Общая частота достижения стойкого вирусологического ответа (СВО) комбинацией пегилированного интерферона альфа (Пег-ИНФ) и рибавирина составляет 54-56%, а у пациентов без достижения вирусологического ответа на фоне лечения Пег-ИНФ и рибавирином в результате тройной терапии (с включением ингибитора протеаз) удается достичь эффекта только в 33% случаев [4].

Гетерогенность ответа на противовирусную терапию (ПВТ) ХГС свидетельствует о необходимости поиска прогностических (положительных/отрицательных) факторов ответа на лечение. Кроме того,

современная ПВТ ХГС характеризуется трудной переносимостью за счет высокой частоты развития побочных эффектов, поэтому прогнозирование их развития (или, наоборот, низкого риска развития) также имеет важное значение в аспекте приверженности лечению как существенного фактора достижения СВО.

### «Традиционные» предикторы ответа на противовирусную терапию при ХГС

На конечные результаты лечения ХГС влияет множество факторов как вируса, так и «хозяина» [5-8]. Наиболее важным прогностическим фактором со стороны вируса является генотип HCV. Так, частота СВО у пациентов, инфицированных 2 или 3 генотипом HCV составляет 70-90% при ПВТ в течение 24 недель, в то время как при инфицировании 1 генотипом HCV – только 40-50% при продолжительности лечения 48 недель [5-8]. Большое значение имеет также уровень вирусной нагрузки на старте лечения: при низкой вирусной нагрузке (<400000-600000 МЕ/мл) показатели СВО значительно выше [3-7]. Более того, при наличии быстрого вирусологического ответа (БВО) – авиремии через 4 недели лечения – низкая вирусная нагрузка позволяет проводить высокоэффективную ПВТ коротким по продолжительности курсом – 24 недели при инфицировании HCV 1 генотипа [9,10] и 12-16 недель при инфицировании HCV 2 и 3 генотипов

[11,12]. С увеличением частоты СВО при ПВТ ХГС ассоциируются еще два важных вирусных фактора – мутации HCV core-белка (аргинин 70 и/или лейцин 91) и неструктурного 5A-белка HCV (участок, определяющий чувствительность к интерферону- $\alpha$  - ISDR) [13-16].

Факторами «хозяина», снижающими частоту СВО при ПВТ ХГС являются мужской пол, зрелый возраст [17], ожирение [18], стеатоз печени [19], инсулинорезистентность [20], ЦП и его стадия [21], ВИЧ инфекция [22], ранняя менопауза [23]. На результаты ПВТ у больных, инфицированных 1 генотипом HCV значимо влияет этническая принадлежность. У лиц азиатской этнической группы регистрируются самые высокие показатели СВО [24] в сравнении с евроамериканцами [25], в то время как среди афроамериканцев отмечается наиболее низкая частота СВО [26].

## Генетические факторы ответа на противовирусную терапию при ХГС

Последние годы все большее внимание клиницистов привлекает возможность персонализированного подхода к лечению заболеваний, основанного на генетических особенностях человека, а в области лечения вирусных гепатитов С и В интенсивно изучаются генетически детерминированные факторы организма человека, которые определяют предрасположенность к благоприятному или неблагоприятному исходу ПВТ.

Это стало возможным благодаря реализации глобального проекта Genome-wide association study (GWAS) – расшифровке генома человека и изучению взаимосвязи между специфическими полиморфизмами единичных нуклеидов (ПЕН) разных генов и особенностями различных заболеваний.

Однонуклеотидные полиморфизмы определяют различия между людьми в определенных генах. Существует аллели одного гена, и генотип каждого человека формируется из комбинации аллелей, полученных от матери и от отца (каждый человек является гомозиготным или гетерозиготным по данному признаку). Геномные вариации могут быть причиной изменения экспрессии генов, процессинга генных продуктов (белков) или повреждения функциональной активности белков.

В 2009 году впервые были опубликованы данные о значении полиморфизма ИЛ-28В в достижении СВО на фоне лечения Пег-ИФН и рибавирином больных ХГС [27]. По результатам GWAS на 1600 пациентах был выполнен сравнительный анализ генетических ассоциаций с частотой достижения СВО в исследуемой группе. Показано, что полиморфизм rs12979860 гена ИЛ-28В оказывает существенное влияние на частоту достижения СВО. Так, у пациентов белой расы – носителей генотипа СС (т.е. гомозиготы по аллели С) регистрируется 2-кратная разница (95%, ДИ 1,8 – 2,3) в частоте достижения СВО по сравнению с носителями генотипов СТ и ТТ

полиморфизма RS 12979860 гена ИЛ-28В. Подобная частота достижения СВО в зависимости от варианта генотипа данного полиморфизма человека выявлена как у афроамериканцев, так и у американцев испанского происхождения. Отмечено, что частота распространения аллели С значительно меньше у больных ХГС по сравнению с группой контроля (здоровые лица) той же этнической принадлежности. Это предполагает ассоциацию аллели С с более высокой частотой спонтанного клиренса ВГС [27].

В дальнейшем было оценено клиническое значение другого варианта полиморфизма ИЛ-28В - RS 8099917 в качестве предиктора как спонтанной элиминации ВГС, так и предиктора эффективности противовирусной терапии Пег-ИФН и рибавирином [28,29]. Минорная аллель g полиморфизма RS 8099917 гена ИЛ-28В ассоциировалась с переходом острого гепатита С в ХГС и неэффективностью ПВТ у пациентов с генотипом 1 и 4 ВГС [28,29].

В настоящее время получены данные о влиянии ПЕН гена ИЛ-28В на результаты ПВТ в группе больных с ВИЧ/ HCV-коинфекцией. Так, при ПВТ Пег-ИФН- $\alpha$  и рибавирином при генотипе СС ПЕН RS 12979860 частота СВО составила 75%, в то время как при других генотипах (СТ, ТТ) – только 35% [30]. Наличие указанных взаимосвязей подтверждено и в других исследованиях [31-33].

Имеются данные об ассоциации ПЕН гена ИЛ-28В и вариантов ответа на ПВТ у пациентов после пересадки печени. Так, в одном из исследований было показано, что общая частота СВО при ПВТ комбинацией Пег-ИФН- $\alpha$  и рибавирина в посттрансплантационном периоде составляет 32%: при генотипе СС ПЕН rs12979860 гена ИЛ-28В реципиента – 59% в сравнении с 25% при генотипе не-СС; при генотипе ТТ ПН RS 8099917 гена ИЛ-28В реципиента – 47% в сравнении с 23% при генотипе не-ТТ. Интересно, что ПЕН гена ИЛ-28В донора также определял частоту СВО – 41% и 28% соответственно при генотипах СС и не-СС ПЕН rs12979860 и 39% и 25% соответственно при генотипах ТТ и не-ТТ ПЕН RS 8099917 [34]. В других работах продемонстрированы сходные закономерности [35-36].

Таким образом, варианты полиморфизма RS 8099917 и RS 12979860 гена ИЛ-28В имеют существенное значение при оценке вероятности элиминации вируса и эффекта ПВТ.

Показано также, что существует связь определенного варианта полиморфизма гена ИЛ-28В с вирусной кинетикой на фоне ПВТ: у гомозигот по аллели С полиморфизма RS 12979860 и инфицированных генотипами 1 или 4 ВГС наблюдались более высокие темпы снижения уровня виремии ВГС в первые 24 часа после первой инъекции ИФН по сравнению с пациентами – носителями СТ и ТТ генотипов полиморфизма RS 12979860. Кроме того, пациенты с генотипом 1 ВГС и гомозиготы СС полиморфизма RS 12979860 гена ИЛ-28В достоверно чаще достигали быстрого вирусологического ответа – БВО (38% против 12%) и СВО (79% против 43%) по сравнению

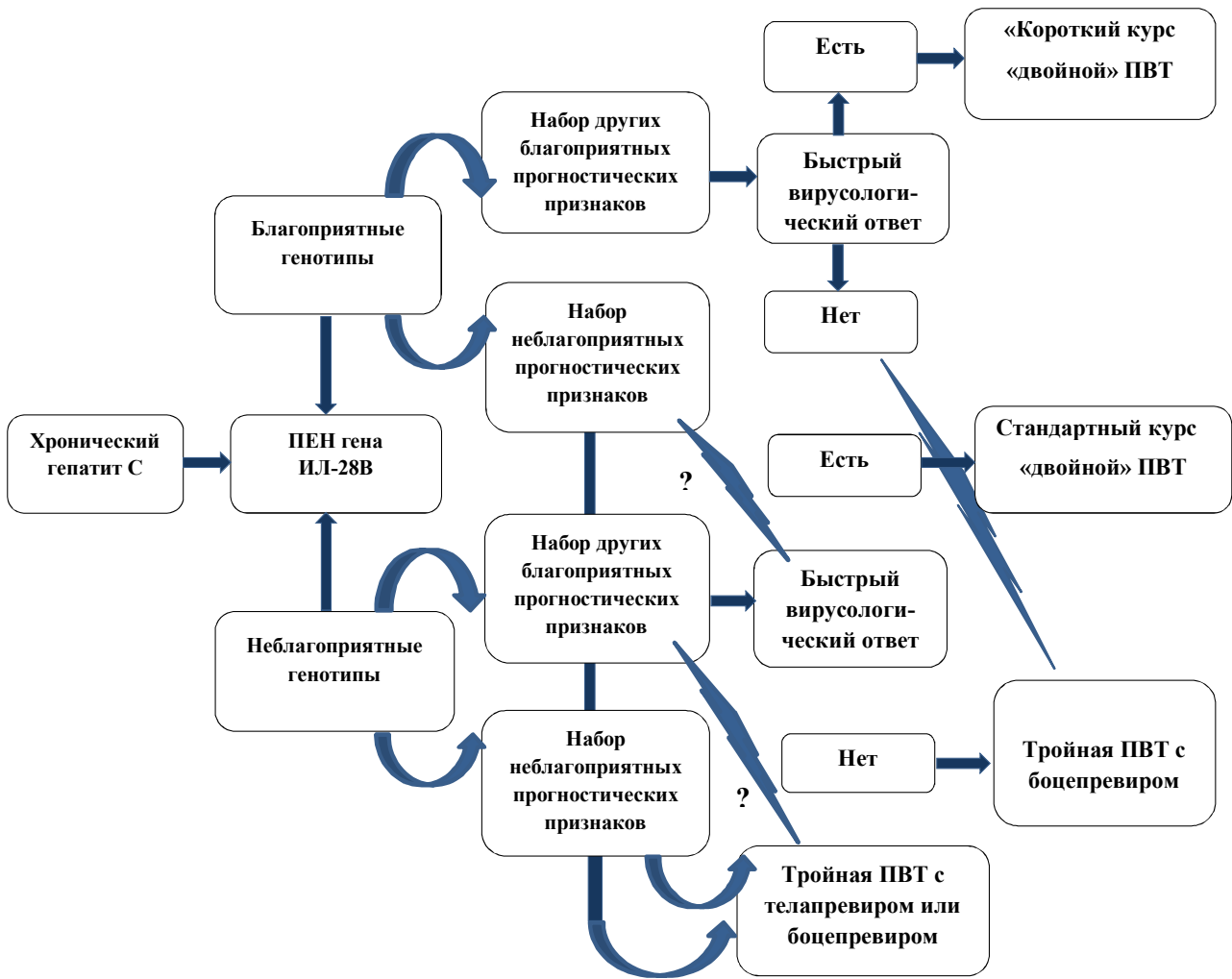


Рис.1. Алгоритм использования ПЕН гена ИЛ-28 при ХГС [51].

с носителями Т аллели данного полиморфизма. Убедительные данные о том, что реализация влияния полиморфизма ИЛ-28В на достижение СВО происходит посредством достижения у большинства пациентов раннего вирусологического ответа (РВО), были получены и другими исследователями [37,38].

Существенное значение в развитии УВО у пациентов как благоприятным, так и с неблагоприятным вариантом полиморфизма RS 12979860 гена ИЛ-28В имеют два другие значимые прогностические факторы, такие как исходный уровень вирусной нагрузки ВГС и стадия фиброза печени на начало ПВТ [37]. Это говорит о невысокой индивидуальной предсказательной значимости данного генетического предиктора, если использовать его изолированно, поскольку этот фактор модифицируется остальными характеристиками пациента (стадией фиброза печени, исходным уровнем виремии и др.).

Субанализ третьей фазы клинического исследования эффективности тройной терапии с включением ингибиторов протеазы показал, что полиморфизм ИЛ-28В перестает играть существенную роль в достижении СВО на фоне тройной терапии. Так в группе больных ХГС, инфицированных HCV 1 генотипа, была продемонстрирована ассоциация между rs12979860 и частотой СВО при лечении комбинацией

Пег-ИНФ- $\alpha$ , рибавирина и телпревира: частота СВО составила 83,8% и 32,3% соответственно для генотипов СС и не-СС ПЕН rs12979860 и 83,8% и 27,6% соответственно для генотипов ТТ и не-ТТ rs8099917 [39]. В других исследованиях также подтверждена данная зависимость – СВО составил 94% при позитивных гомозиготных генотипах и только 50% при неблагоприятных гетеро- и гомозиготных генотипах различных ПЕН гена ИЛ-28В [40]. Такие же данные получены в ряде клинических испытаний с включением новых противовирусных агентов [41,42].

Первоначальные данные по ПЕН гена ИЛ-28В касались исключительно больных ХГС, инфицированных HCV 1 генотипа [24,25,43], в то время как место и значение ПЕН гена ИЛ-28В при инфицировании HCV 2 и 3 генотипов оставалось неясным. В настоящее время показано, что частота генотипа СС ПЕН RS 12979860 среди больных ХГС с HCV 2 и 3 генотипов составляет 46% и 55% соответственно, в то время как при HCV 1 генотипа — 33,5% [44-47]. Эти данные во многом могут объяснить более высокие результаты ПВТ у больных, инфицированных 2 и 3 генотипами HCV. Ряд исследователей обнаружили взаимосвязь между ПЕН RS 88099917 и частотой СВО при 2 и 3 генотипах HCV [48], другие же авторы не выявили

закономерность [37,44]. В одной из работ показано, что генотип СС ПЕН RS 812979860 был независимым положительным прогностическим фактором достижения СВО у больных без БВО (при генотипе СС - 87%, при генотипе СТ — 67%, при генотипе ТТ — 29%), в то время как при БВО независимо от генотипа ПЕН RS 12979860 частота СВО всегда превышает 70% [49]. Однако, с учетом общих высоких результатов ПВТ в данной популяции больных, для выявления влияния ПЕН гена ИЛ-28В потребуется изучение большой когорты больных ХГС, инфицированных HCV 2 и 3 генотипов [50].

### Практическое значение данных ПЕН гена ИЛ-28В при определении тактики лечения больного ХГС

Хотя на сегодняшний день место и значение данных ПЕН гена ИЛ-28В в выборе схемы лечения — классическая “двойная” ПВТ комбинацией Пег-ИФН-α и рибавирина или “тройная” ПВТ комбинацией Пег-ИФН-α, рибавирина и ингибитора протеазы не до конца понятно, возможный алгоритм практического использования генотипов ПЕН гена ИЛ-28В можно представить следующим образом:

При наличии у больных ХГС инфицированных HCV 1 генотипа благоприятных факторов ответа на лечение (генотипы СС ПЕН RS 12979860 и ТТ ПЕН RS 88099917, низкая стартовая вирусная нагрузка, отсутствие “продвинутого” фиброза, отсутствие значимого стеатоза и инсулинорезистентности) рекомендуется использование “двойной” ПВТ, при констатации у них БВО — возможно уменьшение срока “двойной” ПВТ (в том числе при инфицировании HCV 2 и 3 генотипов).

“Тройная” ПВТ Пег-ИФН-α, рибавирином и ингибитором протеазы у больных ХГС, инфицированных HCV 1 генотипа, однозначно необходима у пациентов с набором неблагоприятных прогностических признаков (неблагоприятные генотипы ПЕН RS 12979860 и RS 88099917, высокая стартовая вирусная нагрузка, “продвинутый” фиброз, выраженный стеатоз, наличие инсулинорезистентности).

Сложнее обстоит вопрос с тактикой ведения больных с благоприятными вариантами генотипов ПЕН гена ИЛ-28В и набором неблагоприятных других прогностических факторов. В этом случае возможно начало лечения со стандартной “двойной” ПВТ с оценкой БВО и решением вопроса о присоединении третьего противовирусного препарата (боцепревира) при отсутствии БВО или продолжением лечения двумя противовирусными препаратами со стандартной его продолжительностью при достижении авиремии через 4 недели. При наличии же неблагоприятных вариантов генотипов ПЕН гена ИЛ-28В и набора благоприятных других прогностических факторов, вероятно, более целесообразной будет “тройная” ПВТ. Хотя этот подход тоже неоднозначен и в данной группе больных также возможно начало лечения со стандартной “двойной” ПВТ с оценкой БВО. Безусловно, для разработки алгоритма индивидуализированной “двойной” и/или

“тройной” ПВТ, основанной на вирусологическом ответе, еще потребуется как проведение новых сравнительных клинических исследований, так и тщательный анализ данных уже имеющихся данных.

В любом случае, определение ПЕН гена ИЛ-28В является важным прогностическим маркером ПВТ. При этом важно подчеркнуть, что данные по ПЕН RS 12979860 и RS 88099917 не могут быть инструментом решения вопроса о проведении или об отказе от проведения ПВТ; они лишь вместе с другими прогностическими факторами позволяют более точно определить шанс конкретного больного на излечение от ХГС при использовании конкретной схемы ПВТ [51].

### Значение ПЕН гена инозинтрифосфатазы в развитии рибавирин-индуцированной анемии

Применение рибавирина в составе ПВТ приводит к развитию анемии как минимум у 20% больных. Факторами риска ее возникновения являются старший возраст, женский пол, высокая концентрация рибавирина в плазме крови, низкий стартовый уровень гемоглобина и тромбоцитов [52-55].

Рибавирин-индуцированный гемолиз является следствием оксидативного повреждения мембраны эритроцитов с их лизисом в результате внутриклеточной аккумуляции фосфорилированного рибавирина (моно-, ди- и трифосфат рибавирина) [56]. В генезе анемии, наблюдающейся при ПВТ, важное значение также имеет миелосупрессивный эффект Пег-ИФН-α [5-8].

В рамках проекта GWAS было установлено, что ПЕН RS 6051702 (g.3191924A>C) ассоциируется со степенью снижения гемоглобина через 4 недели ПВТ [57]. Оказалось, что этот ПЕН отражает два варианта гена инозинтрифосфатазы (ИТФ), локализованного на хромосоме 20: миссенс-ПЕН (g.3141842C>A, rs1127354) во втором экзоне и ПЕН в форме нарушения сплайсинга (g.8838A>C, RS 87270101) во втором интроне, что отражается на активности ИТФ. При гомозиготности по миссенс-ПЕН rs1127354 возникает резкое падение активности данного фермента и это приводит к накоплению инозинтрифосфата в эритроцитах [58-59]. Таким образом, сниженная активность ИТФ может защищать против рибавирин-индуцированного гемолиза путем конкуренции инозинтрифосфата с трифосфатом - рибавирина [60] или через замену ИТФ на гуанинтрифосфат при биосинтезе аденозинмонофосфата [57].

Четкая ассоциация между дефицитом ИТФ и низкой частотой рибавирин – индуцированной анемией при 48-недельной ПВТ при инфицировании HCV 1 генотипа продемонстрирована в когорте больных из исследования IDEAL: у 14% больных активность ИТФ была значительно снижена ( $\leq 30\%$  от нормы) и среди них снижение гемоглобина  $> 30$  г/л от исходного к 4 неделе ПВТ наблюдалось только у 4% больных. При этом ни в одном случае не наблюдалось снижения уровня гемоглобина  $< 100$  г/л. У лиц же с “диким” типом ИТФ в 68% случаев снижение уровня гемоглобина составило



>30 г/л [57]. Аналогичная зависимость выявлена на когорте больных из исследования ViraHEP-C [62]. Аналогичный протективный эффект в отношении развития анемии при ПВТ некоторых вариантов ИТФ выявлен также у больных ХГС, инфицированных HCV 2 и 3 генотипа [63].

Необходимость в уточнении генотипа ИТФ и, следовательно, риска развития анемии возникает у больных с сопутствующей патологией, когда анемия является значимым фактором риска для здоровья больного и требует проведения частого мониторинга уровня гемоглобина во время ПВТ (пациенты с хронической почечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, хронической обструктивной болезнью легких, талассемией). Кроме того, генотипирование ИТФ будет представлять особый интерес в аспекте "тройной" ПВТ с теллапревиром и боцепревиром, при применении которых частота анемии крайне высока (35-49%) [64].

### Литература

1. Seto W.K., C.-L. Lai, J. Fung, I. Hung. Natural history of chronic hepatitis C. // *Jurnal of Hepatology* – 2010. -V.53.-P. 444-448
2. Баранов А.В., Малеев В.В. Эпидемиологические и клинические особенности хронического гепатита С // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. - 2008. - №2. - С. 32-35
3. Thomas D.L., Seeff L.B. Natural history of hepatitis C. *Clin. Liver Dis.*, 2005, 9, 383-398.
4. McHutchison J.G., Manns M.P., Muir J. PROVE3 Study Team. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection // *N Engl J Med*. 2010, Apr 8; 362 (14): 1292-1303.
5. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with IFN-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*, 2001, 358, 958-965.
6. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 975-982.
7. Hadziyannis S.J., Sette H.Jr., Morgan T.R. et al. Peginterferon- alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomised study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann. Intern. Med.*, 2004, 140, 346-355.
8. Jacobson I.M., Brown R.S.Jr., Freilich B. et al. Peginterferon alpha-2b and weightbased or flat dosed ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology*, 2007, 46, 971-981.
9. Zeuzem S., Buti M., Ferenci P. et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J. Hepatol.*, 2006, 44, 97-103.
10. Jensen D.M., Morgan T.R., Marcellin P. et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha- 2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology*, 2006, 43, 954-960.
11. Lagging M., Langeland N., Pedersen C. et al. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology*, 2008, 47, 1837-1845.
12. Mangia A., Santoro R., Minerva N. et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for 12 Vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, 2609-2617.
13. Nakagawa M., Sakamoto N., Ueyama M. et al. Mutations in the interferon sensitivity determining region and virological response to combination therapy with pegylated-interferon alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C-1b infection. *J. Gastroenterol.*, 2010, 45, 656-665.
14. Murayama M, Katano Y, Nakano I. et al. A mutation in the interferon sensitivity determining region is associated with responsiveness to interferon-ribavirin combination therapy in chronic hepatitis patients infected with a Japan-specific subtype of hepatitis C virus genotype 1b. *J. Med. Virol.*, 2007, 79, 35-40.
15. Akuta N., Suzuki F., Hirakawa M. et al. A matched case-controlled study of 48 and 72 weeks of peginterferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with HCV genotype 1b in Japan: amino acid substitutions in HCV core region as predictor of sustained virological response. *J. Med. Virol.*, 2009, 81, 452-458.
16. Kitamura S., Tsuge M., Hatakeyama T. et al. Amino acid substitutions in core and NS5A regions of the HCV genome can predict virological decrease with pegylated interferon plus ribavirin therapy. *Antivir. Ther.*, 2010, 15, 1087-1097.
17. Poynard T., McHutchison J., Goodman Z. et al. Is an "a la carte" combination interferon alpha-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The algo- virc project Group. *Hepatology*, 2000, 31, 211-218.]
18. Charlton M., Pockros P.J., Harrison S.A. Impact of obesity on treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2006, 43, 1177-1186.
19. Negro F. Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.*, 2006, 12, 6756-6765.
20. McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L. et al. Peginterferon alpha-2b or alpha-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361, 580-593.
21. Roffi L., Colloredo G., Pioltelli P. et al. Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin: an efficacious and well-tolerated treatment regimen for patients with hepatitis C virus related histologically proven cirrhosis. *Antivir. Ther.*, 2008, 13, 663-673.
22. Кожневникова Г.М., Канестри В.Г., Абдурахманов А.Т., Мусеев С.В. Лечение хронического гепатита С у пациентов с ВИЧ-инфекцией // *Клиническая гепатология*. -2011.- №3.- С. 32-39
23. Villa E., Karmpatou A., Camma C. et al. Early menopause is associated with lack of response to antiviral therapy in women with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2011, 140, 818-829.
24. Missiha S., Heathcote J., Arenovich T. et al. Impact of Asian race on response to combination therapy with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007, 102, 2181-2188.
25. Conjeevaram H.S., Fried M.W., Jeffers L.J. et al. Peginterferon and ribavirin treatment in African American and Caucasian American patients with hepatitis C genotype 1. *Gastroenterology*, 2006, 131, 470-477.
26. Muir A.J., Bornstein J.D., Killenberg P.G. Atlantic Coast Hepatitis Treatment Group. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic whites. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, 2265-2271.
27. Ge D., Fellay J., Thompson A. J. et al. Genetic variation in IL28 D predicts Hepatitis C treatment-induced viral clearance // *Nature*. 2009. Vol. 461, № 7265. P. 798-801.
28. Thomas D.L., Thio C. L., Martin M.P. et al. Genetic variation in IL28 D and spontaneous clearance of hepatitis C virus // *Nature*. 2009. Vol. 461, № 7262. P. 399-401.
29. Rauch A., Katalik Z., Decombes P. et al. Genetic variation in IL28 D is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study // *Gastroenterology*. 2010. Vol. 138, №4. P. 1338-1345.
30. Rallon N.I., Naggie S., Benito J.M. et al. Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28 B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C viruscoinfected patients. *AIDS*, 2010, 24, F23-F29.
31. Aparicio E., Parera M., Franco S. et al. IL28B SNP rs8099917 is strongly associated with PEGylated interferon-a and ribavirin therapy treatment failure in HCV/HIV-1 coinfectd patients. *PLoS One*, 2010, 5, e3771.
32. Pineda J.A., Carnz A., Rivero A. et al. Prediction of response to PEGylated interferon plus ribavirin by IL28B gene variation in patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus. *Clin. Infect. Dis.*, 2010, 51, 788-795.
33. Medrano J., Neukam K., Rallon N. et al. Modeling the probability of sustained virological response to therapy with PEGylated interferon plus ribavirin in patients coinfectd with hepatitis C virus and HIV. *Clin. Infect. Dis.*, 2010, 51, 1209-1216.
34. Coto-Llerena M., Perez-Del-Pulgar S., Crespo G. et al. Donor and recipient IL28B polymorphisms in HCV-infected patients undergoing antiviral therapy before and after liver transplantation. *Am. J. Transplant.*, 2011, 11, 1051-1057.
35. Fukuhara T., Taketomi A., Motomura T. et al. Variants in IL28B in liver recipients and donors correlate with response to peg-interferon and ribavirin therapy for recurrent hepatitis C. *Gastroenterology*, 2010, 139, 1577-1585.
36. Motomura T., Taketomi A., Fukuhara T. et al. The impact of IL28B genetic variants on recurrent hepatitis C in liver transplantation: significant lessons from a dual graft case. *Am. J. Transplant.*, 2011, 11, 1325-1329.
37. Stattermayer A.F., Snauber R., Hofer H. et al. Impact of IL28 B genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011. Apr; 9 (4): 344-350
38. Thompson A.J., Muir A.J., Sulkowski M.S. 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, 120-129.
39. Akuta N., Suzuki F., Hirakawa M. et al. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with PEGinterferon and ribavirin. *Hepatology*, 2010, 52, 421-429.

40. Chayama K., Hayes C.N., Abe H. et al. IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. *J. Infect. Dis.*, 2011, 204, 84-93.
41. Morgan T.R., O'Brien T.R. IL28 D-Genotype Testing Now and in the Era of Direct-Acting Antiviral Agents // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011, Apr; 9 (4): 293-294.
42. Lange C. M., Zeuzem S. IL28B single nucleotide polymorphisms in the treatment of hepatitis C // *J Hepatol.* 2011 Mar 24. [Epub ahead of print].
43. Buch S., Schafmayer C, Volzke H. et al. A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. *Nat. Genet.*, 2007, 39, 995-999.
44. Montes-Cano M.A., Garcia-Lozano J.R., Abad-Molina C. et al. Interleukin-28B genetic variants and hepatitis virus infection by different viral genotypes. *Hepatology*, 2010, 52, 33-37.
45. Sarrazin C., Susser S., Doehring A. et al. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J. Hepatol.*, 2011, 54, 415-421.
46. McCarthy J., Li J., Thompson A. et al. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology*, 2010, 138, 2307-2314.
47. Lindb M., Lagging M., Norkrans G., Hellstrand K. A model explaining the correlations between IL28B-related genotypes, hepatitis C virus genotypes, and viral RNA levels. *Gastroenterology*, 2010, 139, 1794-1796.
48. Rauch A., Kutalik Z., Descombes P. et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology*, 2010, 138, 1338-1345.
49. Mangia A., Thompson A.J., Santoro R. et al. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology*, 2010, 139, 821-827.
50. Clark P.J., Thompson A.J., McHutchison J.G. IL28B genomics based treatment paradigms for patients with chronic hepatitis C infection: the future of personalized HCV therapies. *Am. J. Gastroenterol.*, 2011, 106, 38-45.
51. Тихонова Р.Ю., Бурневич Э.З. Некоторые возможности прогнозирования ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С. *Фарматека*, 2012, №2, С.32-35
52. Nomura H., Tanimoto H., Kajiwara E. et al. Factors contributing to ribavirin-induced anemia. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2004, 19, 1312-1317.
53. Lindahl K., Schwarz R., Bruchfeld A., Stable L. Evidence that plasma concentration rather than dose per kilogram body weight predicts ribavirin-induced anemia. *J. Viral Hepat.*, 2004, 11, 84-87.
54. Takaki S., Tsubota A., Hosaka T. et al. Factors contributing to ribavirin dose reduction due to anemia during interferon alpha2b and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol.*, 2004, 39, 668-673.
55. Van Vlierbergh H., Delanghe J.R., De Vos M., Leroux-Roel G. BASL Steering Committee. Factors influencing ribavirin induced hemolysis. *J. Hepatol.*, 2001, 34, 911-916.
56. De Franceschi L., Fattovich G., Turrini F. et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology*, 2000, 31, 997-1004.
57. Fellay J., Thompson A.J., Ge D. et al. ITPA gene variants protect against anemia in patients treated for chronic hepatitis C. *Nature*, 2010, 464, 405-408.
58. Sumi S., Marinaki A.M., Arenas M. et al. Genetic basis of inosine triphosphatase pyrophosphohydrolase deficiency. *Hum. Genet.*, 2002, 111, 360-367.
59. Cao H., Hegele R.A. DNA polymorphisms in ITPA including basis of inosine triphosphatase deficiency. *J. Hum. Genet.*, 2002, 47, 620-622.
60. Fraser J.H., Meyers H., Henderson J.F. et al. Individual variation in inosine triphosphatase accumulation in human erythrocytes. *Clin. Biochem.*, 1975;8:353-64.
61. Hitomi Y., Cirulli E.T., Fellay J. et al. Inosine triphosphatase protects against ribavirin-induced ATP loss by restoring adenylosuccinate synthase function. *Gastroenterology*, 2011, 140, 1314-1321.
62. Thompson A., Fellay J., Patel K. et al. Variants in the ITPA gene protect against ribavirin-induced hemolytic anemia and decrease the need for ribavirin dose reduction. *Gastroenterology*, 2010, 139, 1181-1189.
63. Thompson A.J., Santoro R., Piazza V. et al. Inosine triphosphatase genetic variants are protective against anemia during antiviral therapy for HCV2/3 but do not decrease dose reductions of RBV or increase SVR. *Hepatology*, 2011, 53, 389-395.
64. Suzuki F., Suzuki Y., Akuta N. et al. Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir. *Hepatology*, 2011, 53, 415-421

## Оцінка предикторів стійкої вірусологічної відповіді і індивідуалізація терапії хронічного гепатиту С на сучасному етапі

О.І. Григоренко

В огляді представлені дані про значення поліморфізмів поодиноких нуклеотидів генів інтерлейкіну 28 В і інозінтрифосфатази в прогнозуванні відповіді на протівірусну терапію хронічного гепатиту С. На підставі визначення цих параметрів в даний час можлива індивідуалізація протівірусного лікування хронічного гепатиту С.

## Rated SVR predictors and individualization therapy for chronic hepatitis C at the present stage

El Grigorenko

The survey provides data on the value of single nucleotide polymorphisms of genes of interleukin 28 and inosine triphosphatase in predicting response to antiviral therapy for chronic hepatitis C. Based on the SRI-determination of these parameters are currently available antiviral treatment individualization of chronic hepatitis C's technical