Список литературы

1. *Абакумов М.М., Лебедев И.В., Малярчук В.И.* Диагностика и лечение повреждений живота // Хирургия. – 2001. – № 6. – С. 24–28.
1. *Abakumov M.M., Lebedev I.V., Malyarchuk V.I.* The diagnostics and the treatment of the abdominal injuries // Khirurgia. – 2001. – № 6. – P. 24–28. [in Russian]
2. *Абдурахманова С.Р.* Особенности диагностики закрытой травмы кишечника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2006.
2. *Abdurakhmanova S.R.* The peculiarities of the diagnostics of the closed intestinal injury: The synopsis of the thesis. ... of the Candidate of Medical Sciences, 2006. [in Russian]
3. *Байбулатов Р.Ш.* Хирургическое лечение повреждений тонкой кишки при закрытой травме живота на фоне перитонита и кровопотери: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, 2004.
3. *Baibulatov R.Sh.* The surgical treatment of the intestinal injuries during the closed abdominal trauma on the background of peritonitis and the loss of blood: The synopsis of the thesis. ... of the Doctor of Medicine, 2004. [in Russian]
4. *Горшков С.З.* Закрытые повреждения органов брюшной полости и забрюшинного пространства. – М.: Медицина, 2005. – 221 с.
4. *Gorshkov S.Z.* The closed trauma of the abdominal and retroperitoneal organs // Moscow: Meditzina, 2005. – 221 p. [in Russian]
5. *Ермолов А.С., Хубутия М.Ш., Абакумов М.М.* Абдоминальная травма. – М.: «Изд. дом Видар-М», 2010. – 495 с.
5. *Ermolov A.S., Khubutia M.Sh., Abakumov M.M.* The abdominal trauma. – Moscow: «Publishing House Vidar-M», 2010. – 495 p. [in Russian]
6. *Колесников В.В.* Диагностика и лечение тяжелой сочетанной травмы живота: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, 2003.
6. *Kolesnikov V.V.* The diagnostics and the treatment of the serious concomitant abdominal trauma: The synopsis of the thesis. ... of Doctor of Medicine, 2003. [in Russian]
7. *Лойт А.А., Каюков А.В., Паншин А.А.* Хирургическая анатомия груди, живота, таза. – М.: МЕД пресс-информ, 2007 – 191 с.
7. *Loit A.A., Kaykov A.V., Panshine A.A.* The surgical anatomy of the thoracic and abdominal cavities and the pelvis. – Moscow: MED Press-inform, 2007 – 191 p. [in Russian]
8. Перитонит: Практ. руководство / Ред. *Савельева В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И.* – М.: Литтерра, 2006.
8. The Peritonitis: The Practical Guide / Eds. *Savelyeva V.S., Gelfand B.R., Gelfand M.I.* – Moscow: Littera, 2006. [in Russian]
9. *Scaglione M., de Lutio di Castelguidone E., Scialpi M.* et al. Blunt trauma to the gastrointestinal tract and mesentery: is there a role for helical CT in the decision-making process // Eur. J. Radiol. – 2004. – Vol. 50, N 1. – P. 67–73.

УДК [616.36-002.12:578.891]-085.339

Влияние генетических полиморфизмов гена IL28B на эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С стандартным интерфероном-α

А.В. Лапшин[1], М.В. Маевская[1], В.Т. Ивашкин[1], П.О. Богомолов[2], И.Г. Никитин[3], О.О. Знойко[4]

[1] *ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России*
[2] *Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Московский областной гепатологический центр*
[3] *РГМУ им. Н.И. Пирогова*
[4] *ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России*

The impact of genetic polymorphisms of IL28B gene on the efficacy of antiviral therapy of the chronic hepatitis C by using the standard Interferon-α

A. V. Lapshin[1], M.V. Mayevskaya[1], V.T. Ivashkin[1], P.O. Bogomolov[2], I.G. Nikitin[3], O.O. Znoyko[4]

[1] *The I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*
[2] *M.F. Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute*
[3] *The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov*
[4] *Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov*

Цель исследования. Проанализировать предсказательную ценность генетических полиморфизмов в локусах rs8099917 и rs12979860 гена IL28B для оценки прогноза эффективности комбинированной

Aim of the Study. To analyze the predictive value of the genetic polymorphisms in rs8099917 and rs12979860 loci of the IL28B gene for the assessment of the efficacy prognosis of the combined antiviral

Лапшин Алексей Валерьевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: ale-lapshin@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Lapshin Alexey V. – MD, assistant professor of the chair of the internal diseases propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: ale-lapshin@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya Street, 1, bld. 1.
Маевская Марина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова
Ивашкин Владимир Трофимович – доктор медицинских наук, академик РАМН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова
Богомолов Павел Олегович – кандидат медицинских наук, заведующий гепатологическим отделением КДО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, руководитель Московского областного гепатологического центра, главный гепатолог МЗ Московской области
Никитин Игорь Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета РГМУ им. Н.И. Пирогова
Знойко Ольга Олеговна – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии факультета последипломного образования МГМСУ им. А.И. Евдокимова

противовирусной терапии на основе стандартного интерферона у пациентов с *хроническим гепатитом С* (ХГС).

Материал и методы. Проведено исследование генетических полиморфизмов IL28B у 66 ранее не леченных больных ХГС. Всем пациентам с учетом генотипа HCV-инфекции назначалась 24- либо 48-недельная противовирусная терапия стандартным интерфероном-α2b и рибавирином. Анализ эффективности лечения проводился на основании оценки нормализации биохимических маркёров цитолиза в процессе и после лечения, а также наличия быстрого, раннего и устойчивого вирусологического ответов.

Результаты. У пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С благоприятный генотип IL28B аллелей rs12979860 и rs8099917 (CC/TT) ассоциировался со значительно более высокой частотой устойчивого вирусологического ответа, чем различные варианты неблагоприятного генотипа IL28B. У пациентов с не 1-м генотипом полиморфизм гена IL28B не оказывал влияния на эффективность противовирусной терапии.

Заключение. Исследования генетического полиморфизма указанных регионов человеческого генома показали, что положительное предсказательное значение полиморфизма IL28B у пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С выше, чем у пациентов с 2-м и 3-м генотипами. Такой подход позволяет учитывать фармакоэкономический аспект лечения хронической HCV-инфекции.

Ключевые слова: хронический гепатит С, генетические полиморфизмы, ген IL28B, противовирусное лечение, интерферон-α, рибавирин, вирусологический ответ.

therapy on the basis of the standard Interferon of the patients with *Chronic Hepatitis C* (CHC).

Materials and Methods. The study of IL28B genetic polymorphisms was conducted in 66 patients with HCV who did not receive the treatment earlier. The 24- week or 48-week antiviral therapy by standard Interferon-α2b and Ribavirin was prescribed to all patients, taking into consideration the genotype of the HCV-infection. The analysis of the efficacy of the treatment was conducted on the basis of the assessment of the normalization of the biochemical cytolysis markers during and after the treatment as well as the availability of the rapid, early and stable virology response.

Results. Among the patients with 1-st HCV genotype, the favorable genotype IL28B of alleles rs12979860 and rs8099917 (CC/TT) were associated with considerably higher frequency of the stable virology response than different versions of unfavorable genotype IL28B. Among the patients who did not have 1-st genotype the polymorphisms of IL28B gene did not affect the efficacy of antiviral therapy .

Conclusion. The studies of genetic polymorphisms of the regions of human genome demonstrates that the positive predictive value of IL28B polymorphisms among the patients with 1-st HCV genotype is higher than among the patients with 2nd and 3d genotypes. This kind of approach enables to take into account the pharmaco-economic aspect of the treatment of chronic HCV-infection.

Key words: chronic hepatitis C, genetic polymorphisms, IL28B gene, antiviral treatment, Interferon-α, Ribavirin, virology response.

Гепатит С остается на сегодняшний день одной из центральных проблем современной гепатологии. Массовое распространение этой инфекции, ее чрезвычайно высокая способность вызывать хроническое течение, высокая изменчивость вируса, отсутствие доступной модели для изучения заболевания, трудности создания необходимой вакцины еще долго будут определять интерес к данной проблеме [1].

Современная *противовирусная терапия* (ПВТ) *хронического гепатита С* (ХГС) позволяет добиться эрадикации вируса, предотвратить развитие тяжелых осложнений — цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы и сохранить трудоспособность пациентов. На протяжении ряда лет в основе лечения гепатита С лежала монотерапия интерфероном-α [4]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) [6], противовирусная терапия представляет собой комбинацию *пегилированного интерферона* с *рибавирином* (ПегИФН/РБВ).

В то же время с учетом последних рекомендаций Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) 2011 г. для пациентов с 1-м генотипом *вируса гепатита С* (HCV) предпочтительно назначение тройной терапии с включением прямых антивирусных агентов. При этом цель лечения состоит в достижении *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) — длительном (не менее 6 мес) после отмены курса противовирусной терапии отсутствии определяемого уровня РНК HCV в крови [5]. Тем не менее, высокая стоимость ПВТ создает проблемы в лечении части российских пациентов, поэтому не теряет актуальности использование экономически более доступных лекарственных схем [3].

Современная тактика противовирусной терапии ХГС определяется скоростью вирусологического ответа, так называемая «ответ-ориентированная терапия» (Virological response-guided therapy) — метод прогнозирования достижения УВО согласно вирусной кинетике [10], что предполагает и вирусологический контроль с помощью *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) на 4, 12 и 24-й неделе терапии. Это дает возможность оценить вирусологический ответ на лечение и определить его оптимальную продолжительность.

Главным прогностическим фактором успеха терапии является достижение *быстрого вирусологического ответа* (БВО) при использовании количественного метода ПЦР с чувствительностью ≤50 МЕ/мл. Достижение БВО служит предиктором наступления УВО независимо от генотипа вируса и используемых режимов лечения [6].

Очевидно, что выявление детерминант ответа на ПВТ, в том числе генетических, важно как для врача, которому необходимы критерии прогноза эффективности лечения, так и для пациента, который перед началом проведения стандартной терапии должен быть информирован о соотношении вероятности достижения УВО и риска развития побочных реакций на используемые противовирусные препараты.

В настоящее время установлено, что изменения в кластере генов цитокинов (IL28A, IL28B и IL29), локализованном на 19-й хромосоме (19q13) человека, являются основным фактором, определяющим особенности противовирусной защиты организма. Наибольшее значение имеет полиморфизм в регионе, примыкающем к гену *интерлейкина 28B* (IL28B) [7].

IL28B представляет собой интерферон-λ-3 и является лигандом цитокинового рецептора II класса. Эти лиганды, активируя синтез 2′,5′-олигоаденилат-синтетазы, запускают JAK/STAT сигнальный каскад, который активирует эндонуклеазу [9]. Эндонуклеаза, в свою очередь, участвует в процессах стимуляции образования фермента протеинкиназы, который блокирует синтез вирусных белков. Показано, что полиморфизмы гена IL28B определяют как вероятность самопроизвольной элиминации HCV, так и ответ на терапию ИФН и РБВ. Кроме того, это может иметь значение и при назначении схем тройной терапии.

При изучении роли генетического полиморфизма указанных регионов человеческого генома выявлено, что положительное предсказательное значение полиморфизма гена IL28B выше, чем других базовых характеристик — предикторов успеха терапии (индекса массы тела, возраста, стадии фиброза и вирусной нагрузки) [2, 12].

У пациентов, инфицированных HCV, клинически важную роль играют две однонуклеотидные замены:

— замена цитозина на тимин (C>T), имеющая обозначение rs12979860 в базе данных dbSNP национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnological Information, NCBI).

— замена тимина на гуанин (T>G), имеющая обозначение rs8099917.

У носителей генотипа rs12979860 C/C в 2 раза повышается вероятность положительного ответа на лечение ИФН и РБВ как среди пациентов европейского происхождения ($p=1{,}06\cdot10^{-25}$), так и среди афро-американцев ($p=2{,}06\cdot10^{-3}$). Генотип C/C преимущественно выявляется также среди людей со спонтанным разрешением инфекции — иммунная система носителей аллелей CC более склонна самостоятельно побеждать вирус. Генотип rs8099917 T/T связан со спонтанным разрешением инфекции независимо от лечения [8].

Аллель G в rs8099917 является аллелем риска и ассоциирован с низким уровнем ответа на терапию ПегИФН и РБВ [11, 13].

Материал и методы исследования

Мы проанализировали собственный опыт оценки влияния генетических полиморфизмов IL28B на исходы терапии стандартным интерфероном-α в комбинации с рибавирином у 66 ранее не леченных больных ХГС, находившихся под наблюдением в трех центрах (ПМГМУ им. И.М. Сеченова, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, РГМУ им. Н.И. Пирогова). Среди обследованных было 46 мужчин и 20 женщин в возрасте от 21 года до 64 лет (средний — 34,9±9,2 года). У всех пациентов определялись антитела к HCV и РНК HCV в сыворотке крови (количественный тест). Определение генетических полиморфизмов, ассоциированных с функциями интерлейкина 28B (IL28B: rs12979860 C>T, rs8099917 T>G), проводилось методом ПЦР на оборудовании и тест-системах компании «Научно-производственная фирма ДНК-Технология» (Москва) на базе лаборатории ООО «Многопрофильная Диагностическая Лаборатория».

Схема лечения. Всем больным назначалась комбинированная ПВТ стандартным интерфероном-α2b в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно и рибавирином — перорально, ежедневно, в несколько приемов в дозе, зависевшей от массы тела пациента (15 мг/кг). Длительность курса лечения определялась следующим образом: генотип 1 — 48 нед, генот ипы 2 и 3 — 24 нед. В группе пациентов с 1-м генотипом при сохранении позитивного теста на РНК HCV через 24 нед от начала лечения противовирусная терапия прерывалась. Среди обследуемых больных 36 имели 1-й генотип, 30 — 2-й или 3-й.

Анализ эффективности лечения проводился на основании оценки нормализации уровня *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) в процессе и после лечения, а также наличия быстрого, раннего и устойчивого вирусологического ответа (отрицательный тест на РНК HCV через 4, 12 нед лечения и спустя 24 нед наблюдения после завершения терапии соответственно).

Клиническая характеристика больных приведена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика включенных в анализ больных

Признаки	Показатели
Возраст, лет	34,9±9,2 (21–64)
Мужчины, *n* (%)	46 (60)
Женщины, *n* (%)	20 (40)
Масса тела, кг	75,8±13,7
ИМТ, кг/м^2	24,3±3,0
Медиана АлАТ, МЕ	78 (от 32 до 506)
Стаж заболевания, годы	1,58±1,67 (от 0,5 до 9,9)
Генотип HCV, *n* (%):	
1	36 (55)
2	2 (3)
3	28 (42)
Вирусная нагрузка HCV (*n*=66), млн копий вируса в 1 мл, *n* (%):	
низкая (менее 2)	43 (65)
высокая (более 2)	23 (35)
Морфологическое исследование (*n*=66)	
Степень ИГА по R.G. Knodell, *n* (%):	
низкая	56 (85)
умеренная	10 (15)
высокая	–
Степень фиброза по V.J. Desmet, *n* (%):	
слабая	56 (85)
умеренная	8 (12)
выраженная	2 (3)

Таблица 2

Генотип IL28B у обследованных пациентов

Генотип HCV	Генотип по IL28B						Прогноз УВО	
	аллель rs12979860			аллель rs8099917			благоприятный	неблагоприятный
	CC	CT	TT	TT	TG	GG	CC/TT	CT,TT/TG,GG
1A	1	4	0	1	4	0	1	4
1B	12	16	4	18	12	1	11	20
2A, B	1	1	0	2	0	0	1	1
3	13	14	1	19	8	1	13	15

Результаты исследования и их обсуждение

Из 66 пациентов полный курс лечения закончили 54. У 11 человек оно было прекращено в связи с сохранением репликации РНК HCV через 12 либо 24 нед лечения. Следовательно, БВО, РВО и УВО можно оценить у всех включенных в анализ больных.

При оценке генотипа IL28B у 61% пациентов были выявлены неблагоприятные для достижения УВО варианты (67% – при 1-м генотипе HCV и 53,3% при 2-м и 3-м генотипах). Распределение благоприятного и неблагоприятных для достижения УВО вариантов генотипов IL28B в группе больных, получавших лечение, представлено в табл. 2.

Через 4 нед от начала терапии АлАТ нормализовалась у 53 (80,3%) человек (42 пациента с генотипом 1 и 24 с генотипами 2 и 3). При анализе БВО независимо от варианта генотипа IL28B необходимо отметить, что элиминация РНК HCV произошла у 24 (36%) больных: с 1-м генотипом у 5 из 36 (14%), со 2-м и 3-м генотипами у 19 из 30 (63%) – рис. 1. Через 12 нед зафиксировано увеличение количества пациентов, отвечающих на проводимую терапию: у 57 (86%) уровень АлАТ был в пределах

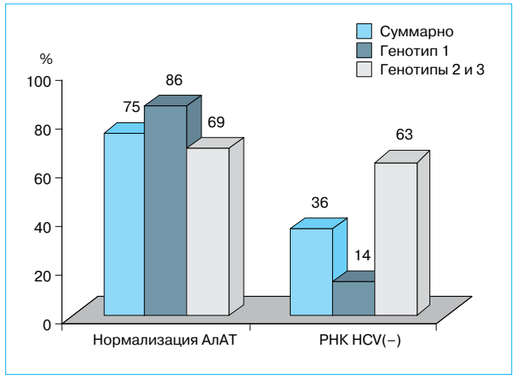

Рис. 1. Динамика АлАТ и РНК HCV у больных через 4 нед лечения

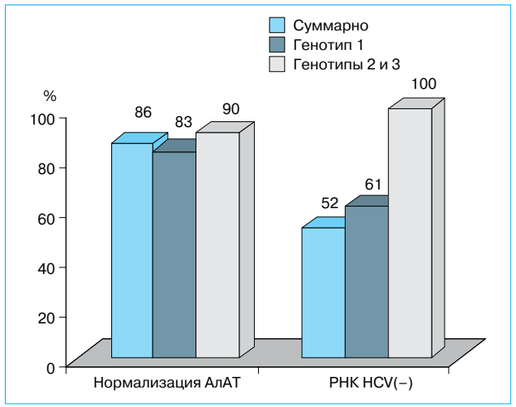

Рис. 2. Динамика АлАТ и РНК HCV у больных через 12 нед лечения

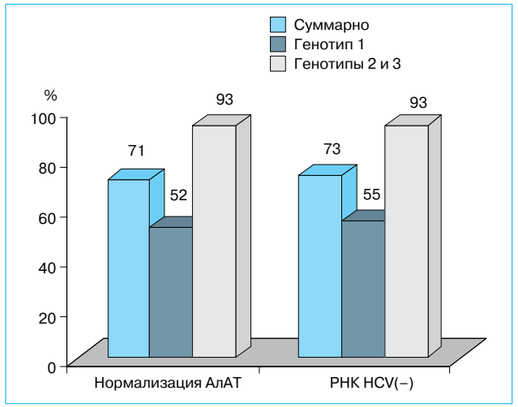

Рис. 3. Результаты устойчивого вирусологического ответа на лечение

нормальных значений. РНК HCV не определялась у 52 (79%) больных (у 22 – с 1-м генотипом и у 30 – со 2-м и 3-м генотипами) – рис. 2.

Из-за неэффективности проводимой терапии 11 пациентов с 1-м генотипом досрочно прекратили лечение, один выбыл из исследования по субъективным причинам. Полный курс лечения (1-й генотип – 48 нед, не 1-й генотип – 24 нед) завершили 54 больных (24 – с 1-м генотипом, а также все 30 пациентов со 2-м и 3-м генотипами). На сроке 24 нед у этих пациентов полностью нормализовался уровень АлАТ. При оценке *ответа на момент окончания терапии* (ООТ) отрицательный тест на РНК HCV зафиксирован в 54 (82%) случаях. У больных с 1-м генотипом HCV нормализация АлАТ произошла в 28 случаях из 30, исчезновение РНК HCV отмечено в 24 случаях (66,6%). У пациентов, не достигнувших элиминации вируса, даль-

Таблица 3

Анализ эффективности ПВТ в соответствии с генотипом IL28B

Аллель		Количество пациентов	БВО	РВО	ООТ	УВО	Нет УВО
1-й генотип							
CC	TT	12	2	11	11	10	2
CT	TT	6	2	5	5	4	2
CT	TG	14	1	3	4	3	11
TT	TT	1	0	1	1	1	0
TT	TG	2	0	2	2	2	0
TT	GG	1	0	0	0	0	1
Итого		**36**	5	22	23	**20**	**16**
Не 1-й генотип							
CC	TT	17	12	17	17	16	**1**
CT	TT	4	3	4	4	4	0
CT	TG	8	3	8	8	7	1
TT	GG	1	1	1	1	1	0
Итого		**30**	**19**	**30**	**30**	**28**	2

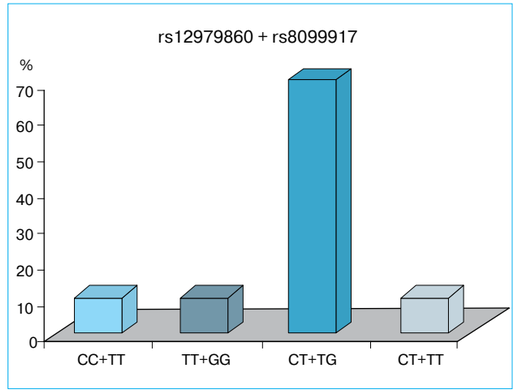

Рис. 4. Распределение генотипов по IL28B у пациентов, не ответивших на терапию

нейшее лечение было прекращено. Из 30 больных с не 1-м генотипом к 24-й неделе биохимический ответ наблюдался у 26 (87%), а вирусологический ответ — у всех пациентов.

24 больных с 1-м генотипом HCV, у которых был достигнут вирусологический ответ в указанные сроки терапии, завершили курс намеченного лечения. У 23 из них достигнуты элиминация РНК HCV и нормализация АлАТ. Таким образом, вирусологический и биохимический ответ на сроке 48 нед получен у 23 из 36 пациентов с генотипом 1 (64%).

При оценке устойчивого вирусологического ответа эффективность терапии составила 72,7%. У 48 пациентов, достигших элиминации РНК HCV, сохранялись нормальные значения АлАТ сыворотки крови. Через 24 нед наблюдения у 20 из 36 больных с 1-м генотипом было зафиксировано отсутствие РНК HCV (55,5%), в то же время элиминация вируса у больных с не 1-м генотипом отмечена в 28 из 30 случаев (93,3%) — рис. 3.

Переносимость лечения была хорошей. Развивавшиеся клинические и гематологические нежелательные явления не приводили к отмене терапии или уменьшению доз противовирусных препаратов.

Результаты анализа эффективности ПВТ в зависимости от полиморфизмов гена IL28B приведены в табл. 3. Как видно из представленных данных, благоприятный генотип IL28B аллелей rs12979860 и rs8099917 (CC/TT) ассоциировался с более высокой частотой УВО, чем различные варианты неблагоприятного генотипа (CT/TT, CT/TG, TT/TT, TT/TG, TT/GG). Так, наличие благоприятного генотипа IL28B при 1-м генотипе HCV позволило добиться УВО в 10 из 12 случаев (83%), а при неблагоприятных генотипах — у 10 из 24 пациентов (41,7%). При оценке полиморфизмов IL28B у больных с не 1-м генотипом вируса такой связи не выявлено. Независимо от генотипа IL28B частота УВО оставалась более 90%.

В группе пациентов, досрочно прекративших лечение из-за его неэффективности, преобладал генотип CT/TG (рис. 4).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что носители благоприятных аллелей rs12979860 и rs8099917 (CC/TT) гена IL28B чаще отвечают на терапию стандартным интерфероном-α в сочетании с рибавирином в случае инфицирования 1-м генотипом HCV. В то же время у пациентов, инфицированных не 1-м генотипом вируса, достигших УВО, часто встречаются неблагоприятные варианты аллелей rs12979860 и rs8099917, что указывает на невысокую прогностическую ценность генетического исследования у этой категории больных.

Заключение

При прогнозировании ответа на лечение интерфероном-α в комбинации с рибавирином необходимо учитывать аллельные варианты в гене IL28B. Выполненные исследования позволяют предположить, что назначение стандартного ИФН и РБВ более обосновано при благоприятном генотипе CC/TT полиморфизма rs12979860 и rs8099917 и оказывается не менее эффективным, чем при использовании ПегИФН. Полученные данные следует учитывать при назначении ПВТ стандартным интерфероном и рибавирином у пациентов с 1-м генотипом HCV, что может быть экономически более обоснованным.

Тем не менее, требуются дальнейшие исследования по оценке роли полиморфизма IL28B в качестве предиктора эффективности лечения в сочетании с другими факторами, такими как фиброз печени, уровень вирусной нагрузки, наличие или отсутствие БВО на фоне ПВТ.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. *В.Т. Ивашкина*. — М.: М-Вести, 2005. — С. 134–150.
1. The diseases of liver and biliary tract / Ed. by *Ivashkin V.T.* — Moscow.: «Publishing house M-Vesti», 2005. — P. 134–150. [in Russian]
2. *Сюткин В.Е., Чуланов В.П., Карандашова И.В.* и др. Влияние полиморфизма интерлейкина 28В на раннюю кинетику HCV у больных, получающих противовирусную терапию после ортотопической трансплантации печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2011. — Т.21, № 6. — С. 49–55.
2. *Syutkin V.E., Chulanov V.P., Karandashova I.V.* et al. Interleukin 28B polymorphism impact on early HCV kinetics in HCV-infected liver transplant recipients undergoing antiviral therapy // Rus. J. Gastroenterol., Hepatol., Coloproctol. — 2011. — Vol.21, № 6. — P. 49–55. [in Russian]
3. *Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О.* и др. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2010. — Т. 20, № 6. — С. 4–60.
3. *Yuschuk N.D., Klimova Ye.A., Znoyko O.O.* et al. The algorythm of viral hepatites B and C diagnostics and treatment // Rus. J. Gastroenterol., Hepatol., Coloproctol. — 2010. — Vol. 20, N 6. — P. 4–60. [in Russian]
4. *Carithers R.L.Jr., Emerson S.S.* Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials // Hepatology. — 1997. — Vol. 26, N 3 (suppl. 1). — P. 83–88.
5. *Chany M.G.* et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases // Hepatology. — 2011. — Vol. 54, N 4. — P. 1433–1444.
6. *Craxi A.* EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // J Hepatology. — 2011 — Vol. 55, N 2. — P. 245–264.
7. *Ge D., Fellay J., Thompson A.J.* et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // Nature. — 2009. — Vol. 461, N 7262. — P. 399–401.
8. *Grebely J., Petoumenos K., Hellard M.* et.al. Potential role for interleukin-28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection // Hepatology. — 2010. — Vol. 52, N 4. — P. 1216–1224.
9. *Kempuraj D., Donelan J., Frydas S.* et al. Interleukin-28 and 29 (IL-28 and IL-29): new cytokines with anti-viral activities // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. — 2004. — Vol. 17, N 2. — P. 103–106.
10. *Marcellin P., Bourliere M., Pawlotsky J.M.* et al. HCV non-responder patients: definition of non-response and treatment strategy // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2007. — Vol. 31, N 8–9 (pt. 3). — P. 13–19.
11. *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. — Vol. 138, N 4. — P. 1331–1345.
12. *Stattermayer A.F., Stauber R., Hofer H.* et al. Impact of IL28B genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naive patients with chronic hepatitis C // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — Vol. 9, N 4. — P. 344–350.
13. *Suppiah V., Moldovan M., Ahlenstiel G.* et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy // Nature genetics. — 2009. — Vol. 41, N 10. — P. 1100–1104.