

СВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ В И С

Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова

Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины, Харьков

Ключевые слова: гепатит С, гепатит В, полиморфизм генов, стеатоз, фиброз, цирроз, цитокины, рибавидин, интерферон.

Вирусные гепатиты В и С — широко распространенные заболевания. По данным ВОЗ, более 5% населения земного шара инфицировано вирусным гепатитом В и около 1% — вирусным гепатитом С. Высокая степень хронизации, тяжесть осложнений, недостаточная эффективность методов терапии делают эту проблему объектом пристального внимания специалистов различных профилей. Вирусы гепатитов В и С являются наиболее частыми этиологическими факторами гепатоцеллюлярной карциномы. Сочетанная инфекция встречается у 3% населения Европы и обуславливает 5% случаев острых вирусных гепатитов [2, 18].

Гепатит С

В мире вирусом гепатита С инфицировано 200 млн человек. Даже в цивилизованных странах, например, Великобритании, вирусом гепатита С инфицировано 600 тыс. человек. Вызывает беспокойство тот факт, что большое количество носителей этого вируса не выявлены. Лечение таких пациентов — сложный и дорогостоящий процесс. Первичной задачей при решении этого вопроса является выявление и клиренс вируса. По оценкам ряда исследователей, у пятой части носителей вируса гепатита С развивается цирроз, и они нуждаются в трансплантации печени. Ученые приходят к выводу, что если в ближайшее время не будет уделено должное внимание этой проблеме, то она выйдет из-под контроля, что может привести к эпидемии [21].

Развитие вирусного гепатита С и его хроническое течение характеризуется широким спектром клинических проявлений, которые у части пациентов завершаются декомпенсированным циррозом или гепатоцеллюлярной карциномой. Обследования пациентов с циррозом печени, вызванным вирусным гепатитом С, показали, что причиной госпитализации при первой декомпенсации на первом месте были асцит (48%), гастроинтестинальное кровотечение, вызванное портальной гипертензией (32, %), значительная бактериальная инфекция (14,5%) и печеночная энцефалопатия (5%). При трехлетнем наблюдении отмечено 519 повторных госпитализаций. Развитие гепатита С наблюдалось у 16,5% больных, смертельный исход — у 42,5%. Возможность выживания после постановки диагноза декомпенсированного цирроза составляет в течение первого года 81,8 и 50,8% — в последующие пять лет [17].

Прогноз и лечение

Во всем мире миллионы людей инфицированы вирусом гепатита С, но только у сравнительно небольшой части (около 25%) развивается выраженный фиброз или цирроз. Многочисленные данные свидетельствуют об обратимости фиброза. Благоприятное влияние на этот процесс и даже цирроз печени отмечается после устранения причины, вызывающей поражение печени, связанное с эрадикацией HBV или HCV, декомпрессией заблокированного желчного протока при хроническом панкреатите или в результате иммуносупрессорной терапии аутоиммунной болезни печени.

Целью терапии является клиренс вируса. Успешным признано лечение, в результате которого после 24 нед с момента завершения лечения РНК вируса не обнаруживается в сыворотке крови. Комбинированная терапия пегилатным интерфероном альфа (ИФН- α) и рибавирином рекомендована для всех пациентов. Пациенты с генотипом 1 и 4—6 вируса нуждаются в 48-недельном курсе лечения, а с генотипом 2 и 3 — 24-недельном. При генотипе 1 для обоснования дальнейшей терапии рекомендуют определять РНК-вирус с помощью количественной полимеразной цепной реакции [21].

Проанализированы изменения клинико-биохимических показателей (иммунохимические и иммуногенетические факторы) у 117 пациентов с циррозом печени (из них 101 с хроническим гепатитом С и 16 — с HCV-циррозом печени). При всех формах хронических HCV-инфекций отмечается угнетение Т-клеточного иммунитета. У больных с HCV-циррозом по сравнению с пациентами, у которых диагностирован хронический гепатит С, наблюдается наиболее выраженная и стойкая иммунодепрессия [2].

Острый гепатит С часто прогрессирует в хроническую инфекцию. В рандомизированных контролируемых исследованиях при терапии гепатита С в период острой фазы было показано, что терапия ИФН- α через 8 нед после острой фазы эффективна в плане предупреждения развития хронического гепатита [14].

Комбинированная терапия ИФН- α и рибавирином или пегилатным ИФН-2 β при HCV-инфекции часто вызывает анемию. Эпоэтин альфа улучшает качество жизни и повышает уровень гемоглобина у анемичных HCV-инфицированных пациентов. Отмечена хорошая переносимость препарата [12].

Гемолиз часто сопровождается применением рибавирина. Известно, что окислительный стресс играет не последнюю роль в этом процессе, но механизмы и предикторы риска возникновения побочной реакции не известны. Исследовали маркеры редокс-статуса на эритроцитах 43 пациентов с гепатитом С. Установлено, что низкий уровень мембранных сульфгидрильных белков эритроцитов, а не дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, является предиктором гемолиза, индуцированного рибавирином. Глутатион и дипиридазол снижают окислительный стресс в эритроцитах, вызванный рибавирином, и предупреждают повышение осмотической неустойчивости [6].

Получены данные о благоприятном влиянии лозартана на процесс фиброза печени при вирусном гепатите С. Под влиянием лозартана снижался уровень плазменного железа, и у некоторых пациентов предотвращалась его аккумуляция в печени [4].

Полиморфизм генов, влияющих на прогрессирование вирусного гепатита С и эффективность фармакотерапии

Высокая степень распространенности вирусного гепатита С и В, тяжесть осложнений, степень хронизации делают эту проблему объектом пристального внимания. Вероятность возникновения и скорость прогрессирования этих тяжелых осложнений колеблется в широких пределах и зависит не только от эффективности терапии, но и от иммунного статуса пациента, компенсаторных и регенерирующих функций печени. Иммунный статус обусловлен, в первую очередь, генетическими факторами, поэтому иммуногенетические аспекты определяют особенности развития и прогрессирования вирусного гепатита. Примечательно, что не вирусная форма, а особенности организма пациента определяют прогрессирование фиброза при инфицировании HCV. Вирусная нагрузка и генотип вируса не коррелируют с фиброзом, хотя эти факторы влияют на противовирусную терапию. С риском развития фиброза коррелирует уровень трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β), ангиотензина. Определенное значение имеет фенотип хозяина, поскольку более быстрое развитие наблюдается при врожденном иммунодефиците, а не вызванном ВИЧ-инфекцией и иммуносупрессивными препаратами [18].

На основании исследования полиморфизма генов появилась возможность с 95% вероятностью прогнозировать предрасположенность к развитию вирусного гепатита С и с еще большей вероятностью (99%) — резистентность к развитию болезни. Результаты исследований имеют предварительный, хотя и обнадеживающий, характер. Увеличение количества исследуемых полиморфных локусов генов цитокинов (ЦК) и создание алгоритмов для различных комбинаций позволит решить проблему для значительной части пациентов. Все эти проблемы могут быть успешно решены путем использования биочиповых технологий, позволяющих одновременно исследовать практически неограниченное количество полиморфных участков различных генов [20].

Гиперфункция иммунной системы, а именно нарушение регуляции выработки провоспалительных и противовоспалительных ЦК, определяет многие патологические процессы. Наибольшую роль в развитии

заболеваний печени играют следующие провоспалительные ЦК: фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8). Все провоспалительные ЦК являются взаимными индукторами: IL-1 усиливает продукцию самого IL-1, а также интерлейкинов 6, 8 и ФНО-α. Последний, в свою очередь, индуцирует синтез интерлейкинов 1, 6 и 8 [1].

Японские ученые исследовали частоты аллелей гена ФНО-α (полиморфизм -238 и -308) у пациентов с хроническим HCV в неактивной (n = 50) и активной (n = 50) формах и у 40 здоровых людей. Частота аллелей промоторного участка гена не отличались у групп, но в то же время отмечено влияние этих двух типов полиморфизма, а также полиморфизма гена ФНО-α и гаплотипа HLA-DRB₁ на активность хронического HCV [24].

Abbas и соавторы изучали взаимосвязь между полиморфизмом генов ЦК, ТФР-β1 и особенностями течения HCV при генотипе 3. Средняя степень некровоспалительной активности при различных генотипах промоторной области гена IL-10 -1082 составила: AA — 3,6; AG — 5,0; GG — 10,0. Разница была статистически достоверна (P = 0,020). Отличия по стадии заболевания печени согласно шкале 0—6 были следующими: для генотипа AA — 0,8, для гетерозигот AG — 2,3, и при GG-генотипе — 4,0 (P = 0,079). Не установлено связи с гистологическим индексом активности для полиморфизма других ЦК. Уровень аланинаминотрансферазы и РНК вируса незначительно отличался при различных генотипах. Установлена значительная корреляция между гистологическим индексом активности, уровнем РНК вируса и продолжительностью болезни. Полиморфизм ТФР-β₁ был связан с эффективностью применения ИФН-γ и рибавирина. Для генотипа CC ТФР-β₁ отмечена наибольшая эффективность (P = 0,020) [4].

Согласно данным ряда исследований, полиморфизм гена-антагониста рецепторов интерлейкина 1 (IL-1Ra) влияет на его экспрессию — аллель IL-1Ra*2 связан с повышенным уровнем IL-1α, а также со сниженной продукцией IL-1α [3]. У носителей аллеля IL-1β (+3953) продуцируется в 2—4 раза большее количество IL-1β по сравнению с гомозиготами по нормальному аллелю. По данным российских исследователей, носительство аллелей IL-1Ra*2 и IL-1β (+3953) достоверно влияет на эффективность иммуномодулирующей терапии рекомбинантным IL-1β (β-лейкином) при хроническом вирусном гепатите С. Максимальный терапевтический эффект наблюдался у гомозигот по низкопродуцирующему варианту гена IL-1β и при сочетании генов IL-1β и IL-1Ra, определяющих перевес в сторону выработки IL-1Ra. Наименьшая эффективность терапии отмечена для носителей гомозиготного высокопродуцирующего варианта гена IL-1β [3].

Было доказано, что IL-8 ингибирует антивирусную активность ИФН-γ in vitro. Клиническое значение уровня IL-8 при терапии ИФН-γ у пациентов с вирусным гепатитом С не изучено. U. Mihm исследовало влияние 1, 2, 3-го генотипов HCV и плазменного уровня интерлейкина-8 на эффективность противовирусной терапии ИФН-α. Обследовано 214 пациентов с хроническим гепатитом С, из них 152 — с geno-

типом 1 и 62 — с генотипом 1 и 3. По сравнению с группой контроля у них уровень IL-8 был значительно выше ($P < 0,0001$). У пациентов, «отвечающих» на терапию, при генотипе 1 уровень IL-8 на фоне приема ИФН- γ был ниже, по сравнению с таким пациентов, которые «не отвечали» на терапию. Повышенный уровень IL-8, независимо от генотипа вируса, ассоциировался с циррозом. Таким образом, повышенная выработка IL-8 при HCV может вносить вклад в ингибирование антивирусного действия ИФН- γ *in vivo*. Можно предположить, что полиморфизм гена IL-8, связанный с уровнем синтеза этого ЦК, существенно влияет на эффективность применения ИФН- γ при хроническом гепатите вирусной этиологии [10].

ТФР- β 1 подавляет пролиферацию и цитотоксичность естественных киллеров, которые играют критическую роль в элиминации вируса гепатита С, особенно в период острой фазы. Kitama и соавторы исследовали влияние генотипа -509T/C на клиренс вируса гепатита С у 230 пациентов. Показано, что генотип -509C/C и аллель -509C достоверно связаны с более высоким уровнем клиренса вируса ($P = 0,01$) и более низким уровнем транскрипционной активности вируса. Снижение экспрессии гена ТФР- β 1 в меньшей степени подавляет естественные киллеры, что способствует выведению вируса [9].

Hong и соавторы провели мета-анализ результатов 11 исследований, в которых изучали частоту аллелей DQB1*0301 и DRB1*1101 лейкоцитарного антигена человека (HLA). Показан эффект этих аллелей на спонтанный клиренс вируса С. У носителей этих двух аллелей отмечен самый низкий риск развития хронического вирусного гепатита С [7].

Немецкие ученые изучали влияние полиморфизма гена лектина типа С (DC-SIGNR) на инфицирование вирусным гепатитом С. Продукт этого гена связывает вирус гепатита С. Показано, что у пациентов с количеством тандемных повторов 5, 6 и 7 был более высокий уровень РНК вируса, по сравнению с носителями тандемных повторов 4 и 9 [11].

Прогрессирование фиброза является основной причиной повреждения печени при хронической ее болезни любой этиологии. Развитие фиброза связано с различной локализацией и детерминируется преимущественно причинами и механизмами возникновения.

Важную роль в прогрессировании фиброза печени играют матриксные металлопротеиназы (ММП) и соотношение протеиназ к тканевым ингибиторам протеиназ. Полиморфизм генов ММП-1, ММП-3, ММП-9 влияет на уровень транскрипционной активности гена. Японские исследователи изучали три типа полиморфизма — ММП-1 (1G/2G), ММП-3 (5A/6A) и ММП-9 (С/Т) — у 91 пациента с хроническим HCV и у 89 пациентов с циррозом печени, вызванным HCV. Показано, что во второй группе достоверно чаще встречались гомозиготы 2G гена ММП-1. Распространенность генотипов ММП-3 достоверно не отличалась между группами, но у носителей аллеля 5A наблюдалось более раннее развитие цирроза по сравнению с гомозиготами 6A. Частота аллеля С гена ММП-9 была значительно выше у больных циррозом печени, по сравнению с больными хроническим вирусным гепатитом [15].

Роль стеатоза в процессе фиброобразования печени

Множественный регрессивный логистический анализ показал, что при гепатите С из 35 клинико-лабораторных анализов выявлено 18 показателей, связанных со степенью фиброза. Возраст, уровень аспартатаминотрансферазы, уровень общего холестерина, инсулинорезистентность (ИР) и употребление алкоголя являются независимыми предикторами прогрессирования фиброза. Индекс вероятности риска фиброза включает ИР при инфицированности вирусом гепатита С. Исследование резистентности к инсулину предлагают в качестве неинвазивного метода исследования у пациентов с мягким течением болезни, что позволит избежать биопсии [16, 23].

Стеатоз признан фактором, влияющим на прогрессирование фиброза при хроническом гепатите С, механизм которого до конца не изучен. Исследовали влияние стеатоза на апоптоз клеток печени и экспрессию Vcl-2, Vcl-x1, Вах и ФНО- α , а также связь между степенью апоптоза и тяжестью заболевания [16]. Значительное усиление апоптоза отмечено при стеатозе, которое ассоциировалось со степенью стеатоза. Только стеатоз печени и потребление алкоголя были независимо связаны с индексом апоптоза. Степень стеатоза коррелировала с уровнем мРНК Vcl-2 и повышением проапоптотического индекса Вах/Vcl-2. При отсутствии стеатоза повышение уровня апоптоза клеток печени не связано с активацией звездчатых клеток или фибробластов. В то же время на фоне стеатоза усиление апоптоза было связано с активностью звездчатых клеток и степенью стеатоза. Данные этих исследований свидетельствуют, что при стеатозе печень более уязвима. У пациентов с вирусным гепатитом С третьего генотипа отмечена значительная корреляция между уровнем мРНК ФНО- α и активностью каспазы-3. Стеатоз способствует прогрессированию повреждения печени при хроническом гепатите С. С другой стороны, известно, что вирус гепатита С участвует в развитии жировой дистрофии гепатоцитов, так как его кор-белок обладает способностью связываться с аполипопротеинами и тем самым нарушать метаболизм липидов [17]. Развитие стеатоза наряду с поражением желчных протоков представляет морфологическую особенность хронического гепатита С [19].

Гепатит В

Прогрессирование фиброза при вирусном гепатите В коррелирует с генотипом HBV. Факторы риска фиброза не выявлены, но при снижении вирусной нагрузки происходит выраженное улучшение [2]. Британские ученые предложили новый методологический подход к определению полиморфизма генов-кандидатов, которые влияют на клинический исход в зависимости от генома вируса. Метод включает анализ генома вируса и полиморфных локусов генома пациента [22].

Влияние полиморфизма генов на развитие вирусного гепатита В

Известна ассоциация аллеля UGT 1A7*3 гена УДФ-глюкурозилтрансферазы (UGT) на развитие гепа-

тоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Tseng и соавторы изучали влияние полиморфизма гена UGT1A7 на развитие ГЦК у 217 пациентов с ГЦК, вызванной HVC или HVB. Логистический регрессивный анализ показал, что генотип UGT 1A7, связанный с низкой активностью фермента, является независимым фактором риска ГЦК и характеризуется более ранним развитием заболевания (50 лет против 59; $P < 0,05$) [25].

При циррозе, вызванном HBV, ИФН- γ вызывает усиление проявлений печеночной энцефалопатии, что ограничивает его применение. Для подавления HBV-инфекции используют нуклеотидные аналоги (ламивудин).

Изучали влияние нескольких полиморфных локусов антигена 4 цитотоксичности Т-лимфоцитов — CTLA-4: 49A/G экзона 1 и промоторной области гена -1172T/C, -318C/T при вирусном гепатите В. Показано, что генотип -318C/T влияет на предрасположенность к развитию хронического вирусного гепатита В [5].

Niго и соавторы анализировали влияние полиморфизма FHO- α — T-1031C, C-863A, G-308A и G-238A — на клиренс вируса гепатита В. Обследовали 184 пациента с хроническим гепатитом В и 96 лиц контрольной группы с документированным клиренсом. Показано, что у носителей генотипа -308 GG и гаплотипа TCGG прогноз неблагоприятный [13].

Экспрессия в ткани печени Fas-R и TФР- β 1 и их роль в регуляции апоптоза гепатоцитов и повреждении печени при различной степени фиброза изучены с помощью иммуногистохимического исследования и TUNEL-теста [1]. Наиболее выраженный апоптоз гепатоцитов наблюдался при хроническом гепатите В умеренной или высокой степени активности. При этом важную роль в регуляции апоптоза играли TФР- β 1 и Fas-R. Количество гепатоцитов в состоянии апоптоза при хроническом гепатите В составило в среднем лишь $(2,4 \pm 2,2)$ % от общего количества гепатоцитов, что подтверждает существование других, кроме апоптоза, механизмов элиминации вируса из ткани печени. Накопление TФР- β 1 печеночными макрофагами при хроническом гепатите В — стереотипная реакция на

хроническую HBV-инфекцию. Уровень экспрессии TФР- β 1 и Fas-R в ткани печени отражает активность воспаления и инициирует фиброз, что подтверждается данными клинко-морфологического исследования.

Hirankarn и соавторы изучали влияние полиморфизма гена IL-1 β на развитие гепатоцеллюлярной карциномы при инфицировании вирусным гепатитом В. Обследовано 136 больных и 152 волонтера контрольной группы. Показано, что аллель -511C гена IL-1 β связан с более высоким уровнем продукции этого ЦК печенью и является генетическим маркером развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с вирусным гепатитом В [8].

Заключение

Далеко не все случаи инфицирования вирусом гепатита С связаны с развитием выраженного фиброза или цирроза. Примечательно, что не вирусная форма, а особенности организма пациента определяют прогрессирование фиброза при инфицировании HCV. Вирусная нагрузка и генотип вируса не коррелируют с фиброзом, хотя эти факторы влияют на противовирусную терапию. Вероятность возникновения и скорость прогрессирования тяжелых осложнений колеблются в широких пределах и зависят не только от эффективности проводимой терапии, но и от иммунного статуса пациента, компенсаторных и регенерирующих функций печени. Иммунный статус обусловлен, в первую очередь, генетическими факторами, поэтому иммуногенетические аспекты определяют особенности развития и прогрессирования вирусного гепатита. На основании исследования полиморфизма генов появилась возможность с высокой степенью вероятности прогнозировать предрасположенность к развитию вирусного гепатита С и состояние резистентности. Определяющее значение имеет фенотип хозяина. В отличие от вирусного гепатита С, прогрессирование фиброза при вирусном гепатите В в значительно большей степени коррелирует с генотипом вируса, но полиморфизм генов ЦК хозяина может определять развитие гепатоцеллюлярной карциномы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Цитокины — общая система гомеостатической регуляции клеточных функций // Цитология.— 2001.— № 12.— С. 1101—1110.
2. Бондаренко А.Л., Барамзина С.В. Неблагоприятные прогностические иммунологические и иммуногенетические факторы формирования цирроза печени у больных хроническим гепатитом В // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2004.— № 4.— С. 54—59.
3. Громова А.Ю., Кабанова В.И., Казаков А.А. и др. Влияние полиморфизма генов IL-1 β и IL-1Ra на эффективность терапии рекомбинантным IL-1 β (Беталейкин) больных хроническим вирусным гепатитом С // Цитокины и воспаление.— 2004.— № 3, Т. 3.— С. 17—25.
4. Abbas Z., Moatter T., Hussainy A., Jafri W. Effect of cytokine gene polymorphism on histological activity index, viral load and response to treatment in patients with chronic hepatitis C genotype 3 // World J. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 11, N 42.— P. 6656—6661.
5. Alizadeh M.A.H., Hajiolool M., Ranjbar M. et al. Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms and susceptibility to chronic hepatitis B // World J. Gastroenterol.— 2006.— Vol. 12, N 4.— P. 630—635.
6. Grattagliano I., Russmann S., Palmieri V.O. et al. Low membrane protein sulfhydryls but not G6PD deficiency predict ribavirin-induced hemolysis in hepatitis C // Hepatology.— 2004.— Vol. 39.— P. 1248—1255.
7. Hong X., Yu R.B., Sun N.X. et al. Human leukocyte antigen class II DQB1*0301, DRB1*1101 alleles and spontaneous clearance of hepatitis C virus infection: a meta-analysis // World J. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 11, N 46.— P. 7302—7307.
8. Hirankarn N., Kimkong I., Kummee P. et al. Interleukin-1beta gene polymorphism associated with hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus infection // World J. Gastroenterol.— 2006.— Vol. 12, N 5.— P. 776—779.
9. Kimura T., Saito T., Yoshimura M. et al. Association of transforming growth factor-beta 1 functional polymorphisms with natural clearance of hepatitis C virus // J. Infect. Dis.— 2006.— Vol. 193, N 10.— P. 1371—1374.
10. Mihm U. Association of serum interleukin-8 with virologic response to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C // J. Hepatology.— 2004.— Vol. 40, N 5.— P. 1715—1723.

11. *Nattermann J., Ahlenstiel G., Berg T. et al.* Bonn, Germany. The tandem-repeat polymorphism of the DC-SIGNR gene in HCV infection // *J. Viral Hepat.*— 2006.— Vol. 13, N 1.— P. 42—46.
12. *Nezam H.A., Douglas T.D., Paul J.P. et al.* Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: A prospective, double-blind, randomized controlled study // *Gastroenterology.*— 2004.— Vol. 126, N 5.— P. 1302—1311.
13. *Niro G.A., Fontana R., Gioffreda D. et al.* Tumor necrosis factor gene polymorphisms and clearance or progression of hepatitis B virus infection // *Liver Int.*— 2005.— Vol. 25, N 6.— P. 1175—1181.
14. *Nomura H., Sou S., Tanimoto H. et al.* Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: A randomized controlled trial // *Hepatology.*— 2004.— Vol. 39.— P. 1213—1219.
15. *Okamoto K., Mimura K., Murawaki Y., Yuasa I.* Association of functional gene polymorphisms of matrix metalloproteinase (MMP)-1, MMP-3 and MMP-9 with the progression of chronic liver disease // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2005.— Vol. 20, N 7.— P. 1102—1108.
16. *Perlemuter G., Sabile A., Letturon P. et al.* Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis // *FASEB J.*— 2002.— Vol. 16.— P. 185—194.
17. *Planas R., Balleste B., Alvarez M.A. et al.* Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients // *J. Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 40, N 5.— P. 823—830.
18. *Poyrand T., Bedosso P., Opolon P. et al.* Natural history of liver fibrosis progression in patient with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CUMVIR and DOSVIRC // *Lancet.*— 1997.— Vol. 349.— P. 825—832.
19. *Shi S.T., Pobyak S.J., Tu H.* Hepatitis C virus NSSA colocalizes with the ApoE protein on lipid droplets and interacts with apolipoproteins // *J. Virol.*— 2002.— Vol. 292, N 2.— P. 198—210.
20. *Smith M.W., Yue Z.N., Korth M.J. et al.* Hepatitis C virus and liver disease: global transcriptional profiling and identification of potential markers // *Hepatology.*— 2003.— Vol. 38, N 6.— P. 1458—1467.
21. *Stephenson P.* Hepatitis C carriers must be found and treated to avert crisis // *Br. Med. J.*— 2004.— Vol. 328, N 7447.— P. 1032.
22. *Szmaragd C., Nichols R.A., Balloux F.* A novel approach to characterize pathogen candidate genetic polymorphisms involved in clinical outcome // *Infect. Genet. Evol.*— 2006.— Vol. 6, N 1.— P. 38—45.
23. *Sud A., Hui J.M., Farrell G.C. et al.* Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index // *Hepatology.*— 2004.— Vol. 39.— P. 1239—1247.
24. *Tokushige K., Tsuchiya N., Hasegawa K. et al.* Influence of TNF gene polymorphism and HLA-DRB1 haplotype in Japanese patients with chronic liver disease caused by HCV // *Am. J. Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 98, N 1.— P. 160—166.
25. *Tseng C.S., Tang K.S., Lo H.W. et al.* UDP-glucuronosyltransferase 1A7 genetic polymorphisms are associated with hepatocellular carcinoma risk and onset age // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 100, N 8.— P. 1758—1763.

ЗВ'ЯЗОК ГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ З ПРОГРЕСУВАННЯМ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ПРИ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТАХ В І С

Г.Д. Фадєєнко, Н.О. Кравченко, С.В. Виноградова

Вірусне навантаження і генотип вірусу при HCV не корелюють зі ступенем фіброзу, хоча ці чинники впливають на протівірусну терапію. Імовірність виникнення і швидкість прогресування тяжких ускладнень коливається в широких межах і залежить не тільки від ефективності терапії, а й від імунного статусу пацієнта. Показано роль поліморфізму лейкоцитарного антигену в розвитку хронічного HCV. Імунний статус залежить передусім від генетичних чинників, тому імуногенетичні аспекти визначають особливості розвитку і прогресування вірусного гепатиту. Поліморфізм гена інтерлейкіну 1 бета і його рецептор істотно впливає на імуномодулювальну терапію. Застосування інтерферону альфа в період гострої фази є ефективним щодо запобігання хронічного гепатиту. Епоетин альфа поліпшує якість життя і рівень гемоглобіну в разі анемії. При HBV-інфекції визначальне значення має фенотип хазяїна. На відміну від HCV прогресування фіброзу при HBV у значно більшому ступені корелює з генотипом вірусу.

ASSOCIATION OF GENETIC FACTORS AND PROGRESSION ON LIVER FIBROSIS AT VIRAL HEPATITIS B AND C

G.D. Fadeenko, N.A. Kravchenko, S.V. Vinogradova

The virus load and genotype of a HCV virus do not correlate with a fibrosis degree, though these factors affect the antiviral therapy. The probability of occurrence and progression of severe complications varies in a wide range and depends not only on the efficiency of therapy administered, but on of the immunity status of a patient as well. The role of polymorphisms of the leukocyte antigens in the chronic HCV development has been shown. The immunity status depends first of all on genetic factors therefore immunogenetic aspects define specific features of development and progression virus hepatitis. Polymorphisms of a gene interleukin1 beta and its receptors renders essential effects on the immune modulating therapy. The use of interferon alpha during the acute phase is effective in the prevention of development chronic hepatitis. Epoetin alpha improves quality of life and hemoglobin level in anemic patients. In the case of HBV infections a host phenotype has the determining significance. In opposite to HCV, fibrosis progression at HBV correlates with virus genotype in a considerably greater degree.