

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-28В У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С И ЕГО СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Вильдан Хайруллаевич Фазылов¹, Эльвира Равилевна Мананова^{1*},
Светлана Васильевна Ткачёва¹, Фарид Мударисовна Якупова¹, Айрат Талгатович Бешимов²

¹Казанский государственный медицинский университет,

²Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, г. Казань

Реферат

Цель. Выявление частоты распределения и сравнительный анализ генотипов интерлейкина-28В у пациентов при гепатите С и сочетанном инфицировании вирусом гепатита С и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Методы. В исследование был включён 101 пациент (из них 65% мужчин) в возрасте 33,85±0,62 года: первая группа (n=58) — моноинфицированные вирусом гепатита С, вторая (n=43) — больные с сочетанием вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции. Выявление полиморфизма единичных нуклеотидов в локусах rs8099917 и rs12979860 гена интерлейкина-28В проводили с помощью набора реагентов «АмплиСенс Геноскрин-IL28В-FL» в лаборатории вирусных гепатитов отделения молекулярной диагностики Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии (Москва). Исходные показатели активности вирусного гепатита С в первой группе определялись высокой вирусной нагрузкой [содержание рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса >400 000 МЕ/мл] у 30 (51,7%) больных и уровнем аланинаминотрансферазы 72,79±9,85 ед/л, во второй — высокой вирусной нагрузкой (РНК вируса гепатита С) у 35 (81,4%) больных и уровнем аланинаминотрансферазы 85,46±7,73 ед/л. 26 (60,5%) пациентов с сочетанной инфекцией (вирус гепатита С + ВИЧ) получали антиретровирусную терапию, из них 14 (53,8%) имели неопределяемый уровень РНК ВИЧ в крови, медиана абсолютного количества лимфоцитов CD4⁺ составила 0,400±0,04 клеток/мкл, относительного — 25,41±2,41%. У 17 (39,5%) больных, не получавших лечение, нагрузка РНК ВИЧ в полимеразной цепной реакции была низкой (<10 000 копий/мл), из них у 11 (64,8%) человек количество CD4⁺ составило 0,470±0,04 клеток/мкл (25,33±2,15%); срок выявления антител к ВИЧ был 6,89±0,53 года. Чувствительность качественной полимеразной цепной реакции для обнаружения РНК вируса гепатита С составила 111,1 МЕ/мл, количественной — 275 МЕ/мл, для определения РНК ВИЧ порог составил 150 копий/мл.

Результаты. Частота неблагоприятных генотипов СТ и ТТ полиморфизма rs12979860 и TG и GG полиморфизма rs8099917 гена ИЛ-28В составила 45 (77,6%) и 26 (44,8%), благоприятные варианты генотипов CC полиморфизма rs12979860 и ТТ полиморфизма rs8099917 регистрировались у 13 (22,4%) и 32 (55,1%) пациентов соответственно. При вирусном гепатите С/ВИЧ-инфекции (n=43) неблагоприятные генотипы СТ и ТТ полиморфизма rs12979860 и TG и GG полиморфизма rs8099917 гена ИЛ-28В выявлены в 20 (46,5%) и 13 (30,2%) случаях, а благоприятные варианты генотипов CC полиморфизма rs12979860 и ТТ полиморфизма rs8099917 — в 23 (53,5%) и 30 (69,8%) случаях соответственно.

Вывод. Результаты свидетельствуют о достаточно частом распространении благоприятных генотипов CC полиморфизма rs12979860 и ТТ полиморфизма rs8099917 гена интерлейкина-28В, а также их сочетании у пациентов с хроническим гепатитом С/ВИЧ-инфекцией, особенно у пациентов с генотипом 3 вируса гепатита С; у них же более выражен воспалительный процесс на фоне высокой вирусной нагрузки (РНК вируса гепатита С) по сравнению с больными только гепатитом С.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, ВИЧ-инфекция, генетический полиморфизм, HCV-инфекция, интерлейкин-28В, сочетанная HCV/ВИЧ-инфекция.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE INTERLEUKIN-28B GENE ALLELES IN PATIENTS WITH HEPATITIS C MONOINFECTION AND COMBINED HIV/HEPATITIS C INFECTION V.K. Fazylov¹, E.R. Mananova¹, S.V. Tkacheva¹, F.M. Yakupova¹, A.T. Beshimov². ¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia, ²Republican Centre for AIDS and Infectious Diseases Treating and Prevention, Kazan, Russia. **Aim.** To identify the frequency and to perform the comparative analysis of IL-28B genotypes distribution in patients with hepatitis C (HCV) mono-infection and combined HIV/HCV infection. **Methods.** 101 patients (65% — males, average age 33.85±0.62 years) were included in the study. The first group (n=58) — patients with HCV mono-infection, second (n=43) — patients with combined HIV/HCV infection. Single nucleotides polymorphism at rs8099917 and rs12979860 locuses of IL-28B gene was performed using the «AmpliSens Genoscreen-IL28V-FL» reagent kit in the viral hepatitis laboratory of the molecular diagnostics department, CSRIE, Moscow. The baseline activity of HCV infection was determined by RNA-HCV viral load >400 000 copies/mL and alanine aminotransferase level (ALT). In the first group high RNA-HCV viral load (>400 000 copies/mL) was observed in 30 (51.7%) patients, mean ALT level was 72.79±9.85 U/L; in the second group high HCV-RNA viral load was detected in 35 (81.4%) patients, mean ALT level was 85.46±7.73 U/L. In the group with combined infection 26 (60.5%) of patients received antiretroviral therapy (ART); in 14 (53.8%) of them there was no detectable viral load. The median absolute number of CD4⁺ lymphocytes was 0.400±0.04 cells/μL, median percentage — 25.41%±2.41. In 17 (39.5%) treatment-naïve patients the viral load was low (<10 000 copies/mL), in 11 (64.8%) of these patients mean CD4⁺ count was 0.470±0.04 cells/μL (25.33%±2.15); the term of HIV antibodies detection was 6.89±0.53 years. The sensitivity of the PCR method for the qualitative detection of HCV-RNA was 111.1 copies/mL, quantitative — 275 copies/mL, for HIV-RNA — 150 copies/mL. **Results.** In patients with HCV mono-infection the rate of unfavorable IL-28B CT and TT rs12979860 genotypes and TG and GG rs8099917 genotypes was 45 (77.6%) and 26 (44.8%) correspondingly, favorable CC rs12979860 and TT rs8099917 genotypes were registered in 13 (22.4%) and 32 (55.1%) patients correspondingly. In patients with HIV/HCV infection (n=43) unfavorable IL-28B CT and TT rs12979860 genotypes and

TG and GG rs8099917 genotypes were detected in 20 (46.5%) и 13 (30.2%) of cases, and favorable CC rs12979860 and TT rs8099917 genotypes – in 23 (53.5%) and 30 (69.8%) of cases correspondingly. **Conclusion.** Results show that favorable CC rs12979860 and TT rs8099917 genotypes of the IL-28B and their combination are found quite frequently in patients with mixed HCV/HIV infection, particularly in patients with HCV genotype 3, these patients also had more significant inflammatory reaction and high HCV RNA viral load compared to HCV mono-infected patients. **Keywords:** HCV-infection, HIV, gene polymorphism, interleukin-28B (IL-28B), combined HCV/ВИЧ infection.

При лечении хронического гепатита С (ХГС) пегилированными интерферонами альфа (ПегИФН α) и рибавирином стойкого вирусологического ответа (СВО), то есть отсутствия рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса гепатита С (HCV) через 24 нед после окончания терапии, достигают у 54–56% моноинфицированных и 27–44% пациентов с сочетанной ХГС/ВИЧ-инфекцией [6, 3]. Один из параметров больного, значимо влияющих на результаты противовирусной терапии (ПВТ), – этническая принадлежность. Существует значительная разница в достижении СВО при лечении ПегИФН α и рибавирином: 28, 34, 52 и 76% соответственно у афроамериканцев, испанцев, белых американцев и азиатов с генотипом 1 HCV [4, 7, 9, 14]. Это стало основой для поиска генетически детерминированных факторов организма человека, определяющих гетерогенность ответа на лечение ХГС. С определением генотипа пациента по интерлейкину-28В (ИЛ-28В) стало возможным изменение алгоритма терапии путём изменения длительности как стандартного курса терапии ПегИФН α и рибавирином, так и тройной ПВТ ХГС, что позволяет избежать многих дополнительных проблем при лечении больных с высокой вероятностью положительного ответа при назначении терапии (побочных эффектов и дополнительных затрат на тройную ПВТ с включением ингибиторов протеазы). D. Ge и соавт. [5] определили ключевую роль изменений в области, близкой к гену ИЛ-28В (хромосома 19), который кодирует интерферон лямбда-3, в прогнозировании ответа на лечение ПегИФН α и рибавирином у пациентов с генотипом 1 HCV-инфекции. В зависимости от нуклеотидов в локусах выделены аллели С (цитозин), Т (тимин), G (гуанин) и соответствующие генотипы: для аллеля rs12979860 – CC, СТ, ТТ, а также для аллеля rs8099917 гена ИЛ-28В – ТТ, TG, GG. Отмечено, что частота распространения аллеля С значительно меньше у моноинфицированных ХГС по сравнению с группой контроля (здоровые) той же этнической принадлежности. Среди европеоидов у носителей благоприятного генотипа CC (то есть гомозигот по аллелю С) регистрируют 2-кратную разницу (95% доверительный интервал 1,8–2,3) в частоте достижения СВО по сравнению с носителя-

ми неблагоприятных генотипов СТ и ТТ полиморфизма rs12979860 гена ИЛ-28В. Данные пилотного ретроспективного исследования в группе больных ХГС в России [1] также продемонстрировали предварительные результаты, свидетельствующие о существенном значении вариантов полиморфизма гена ИЛ-28В, как rs12979860, так и rs8099917, в достижении СВО в результате ПВТ. Полиморфизм единичных нуклеотидов в аллелях rs8099917 и rs12979860 гена ИЛ-28В оказывает существенное влияние на частоту достижения СВО и у пациентов с ХГС/ВИЧ-инфекцией [11]. При оценке значения другого варианта полиморфизма выявлена ассоциация аллеля G полиморфизма rs8099917 гена ИЛ-28В с неэффективностью ПВТ у пациентов с ХГС и сочетанным инфицированием HCV/ВИЧ [2, 13].

Учитывая актуальность определения генетически детерминированных факторов человека, служащих предикторами ответа на ПВТ ХГС, целью изучения стали выявление частоты распределения и сравнительный анализ генотипов ИЛ-28В у пациентов при моноинфицировании HCV и сочетанной инфекции HCV/ВИЧ.

В исследование был включён 101 пациент (табл. 1): первая группа (n=58) – моноинфицированные HCV, вторая группа (n=43) – больные с сочетанной HCV/ВИЧ-инфекцией. Исходные показатели активности HCV-инфекции в первой группе определялись высокой вирусной нагрузкой (РНК HCV >400 000 МЕ/мл) у 30 (51,7%) больных и уровнем аланинаминотрансферазы 72,79±9,85 ед/л (норма 23,19±9,93 ед/л): у мужчин – 75,93±12,2 ед/л (норма 22,61±1,26 ед/л), у женщин – 69,65±7,5 ед/л (норма 19,23±1,2 ед/л). Во второй группе исходные показатели характеризовались высокой нагрузкой РНК HCV у 35 (81,4%) больных и уровнем аланинаминотрансферазы 85,46±7,73 ед/л: у мужчин – 81,29±7,69 ед/л, у женщин – 44,85±6,23 ед/л. 26 (60,5%) пациентов с сочетанной HCV/ВИЧ-инфекцией получали антиретровирусную терапию, из них 14 (53,8%) имели неопределяемый уровень РНК ВИЧ в крови, медиана абсолютного количества лимфоцитов CD4⁺ составляла 0,400±0,04 клеток/мкл, относительного – 25,41±2,41%. У 17 (39,5%) больных, не получавших лечение, нагрузка РНК ВИЧ в

Характеристика пациентов с моноинфицированием вирусом гепатита С и в сочетании с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)

Показатель	Первая группа (n=58),	Вторая группа (n=43),
	ХГС (моноинфекция)	сочетанная ХГС/ВИЧ-инфекция
Мужчины, n (%)	36 (62)	29 (67,4)
Женщины, n (%)	22 (38)	14 (32,6)
Возраст, годы (M±m)	34,8±0,65	32,9±0,58
Давность выявления анти-НСV, годы (M±m)	6,8±0,49	7,1±0,45
Пути передачи, n (%): парентеральный парентеральный (в/в ПАВ) неизвестен	22 (37,9) 14 (24,1) 22(37,9)	– 43 (100) –
Аланинаминотрансфераза, ед/л (M±m): мужчины женщины	75,93±12,2 69,65±7,5	81,29±7,69 44,85±6,23
Вирусная нагрузка РНК НCV, n (%): <400 000 МЕ/мл >400 000 МЕ/мл	28 (48,3) 30 (51,7)	8 (18,6) 35 (81,4)
Генотип НCV, n (%): 1 2/3	41 (70,7) 17 (29,3)	16 (37,2) 27(62,8)
Степень фиброза по METAVIR ≤F3	58 (100)	43 (100)

Примечание: ХГС – хронический гепатит С; НCV – вирус гепатита С; в/в ПАВ – внутривенное введение психоактивных веществ; РНК – рибонуклеиновая кислота.

полимеразной цепной реакции была низкой (<10 000 копий/мл), из них у 11 (64,8%) человек количество CD4⁺ составило 0,470±0,04 клеток/мкл (25,33±2,15%); срок выявления антител к ВИЧ был 6,89±0,53 года. При определении содержания аланинаминотрансферазы в группе пациентов, получающих антиретровирусную терапию, не обнаружено достоверных различий с данными у больных без терапии ВИЧ-инфекции: соответственно 90,88±11,81 и 82,7±12,31 ед/л (p >0,05).

ХГС и ВИЧ-инфекцию диагностировали на основании эпидемиологических, клинико-лабораторных, инструментальных данных и подтверждали выявлением специфических маркёров инфицирования НCV и ВИЧ методом иммуноферментного анализа и иммуноблоттинга, а также детекцией РНК ВГС (с генотипированием) и РНК ВИЧ с помощью полимеразной цепной реакции (качественный и количественный методы). Чувствительность качественного метода для обнаружения РНК НCV составила 111,1 МЕ/мл, количественного – 275 МЕ/мл; для определения РНК ВИЧ порог составил 150 копий/мл. Выявление полиморфизма единичных нуклеотидов в локусах rs8099917 и rs12979860 гена ИЛ-28В у пациентов проводили с помощью набора реагентов «Ампли-Сенс Геноскрин-ИЛ28В-FL» в лаборатории

вирусных гепатитов отделения молекулярной диагностики Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии (Москва).

Статистическую обработку данных проводили с использованием MS Excel 2003 и подсчётом критерия Стьюдента (t).

В ходе проведённого генетического анализа выявлено (табл. 2, 3), что у пациентов с моноинфекцией НCV (n=58) частота неблагоприятных генотипов СТ и ТТ полиморфизма rs12979860 и TG и GG полиморфизма rs8099917 гена ИЛ-28В составила 45 (77,6%) и 26 (44,8%) случаев, в то время как благоприятные варианты генотипов СС полиморфизма rs12979860 и ТТ полиморфизма rs8099917 регистрировались у 13 (22,4%) и 32 (55,1%) пациентов соответственно. При НCV/ВИЧ-инфекции (n=43) неблагоприятные генотипы СТ и ТТ полиморфизма rs12979860 и TG и GG полиморфизма rs8099917 гена ИЛ-28В выявлены в 20 (46,5%) и 13 (30,2%) случаях, а благоприятные варианты генотипов СС полиморфизма rs12979860 и ТТ полиморфизма rs8099917 – в 23 (53,5%) и 30 (69,8%) случаях соответственно.

Следует отметить, что генотип ТТ (rs8099917) регистрировался чаще по сравнению с генотипами TG и GG того же аллеля: 55,1% (32 из 58) против 44,8% (26 из 58)

Таблица 2

Частота распределения генотипов СС, СТ, ТТ (rs12979860) и ТТ, ТГ, ГГ (rs8099917) в зависимости от генотипа HCV, вирусной нагрузки РНК HCV и воспалительной активности у больных ХГС

Показатель	rs12979860		rs8099917	
	Носители СС (n=13)	Носители СТ и ТТ (n=45)	Носители ТТ (n=32)	Носители ТГ и ГГ (n=26)
Генотип HCV, n (%):				
1	7 (53,8)	34 (75,6)	23 (71,9)	18 (69,2)
2/3	6 (46,2)	11 (24,4)	9 (28,1)	8 (30,8)
Уровень РНК HCV, n (%):				
>400 000 МЕ/мл	9 (69,2)	21 (46,7)	20 (62,5)	10 (38,5)
<400 000 МЕ/мл	4 (30,8)	24 (53,3)	12 (37,5)	16 (61,5)
Аланинаминотрансфераза, n (%):				
<3N	6 (46,1)	30 (66,7)	17 (53,1)	20 (76,9)
3-5N	3 (23,1)	9 (20,0)	7 (21,9)	4 (15,4)
>5N	4 (30,8)	6 (13,3)	8 (25,0)	2 (7,7)

Примечание: HCV – вирус гепатита С; РНК – рибонуклеиновая кислота; ХГС – хронический гепатит С; N – норма.

Таблица 3

Частота распределения генотипов СС, СТ, ТТ rs12979860 и ТТ, ТГ, ГГ rs8099917 в зависимости от генотипа HCV, вирусной нагрузки РНК HCV и воспалительной активности у пациентов с сочетанной HCV/ВИЧ-инфекцией

Показатель	rs12979860		rs8099917	
	Носители СС (n=23)	Носители СТ и ТТ (n=20)	Носители ТТ (n=30)	Носители ТГ и ГГ (n=13)
Генотип HCV, n (%):				
1	6 (26,1)	10 (50)	10 (33,3)	5 (38,5)
2/3	17 (73,9)	10 (50)	20 (66,7)	8 (61,5)
Уровень РНК HCV, n (%):				
>400 000 МЕ/мл	18 (78,3)	15 (75)	25 (83,3)	10 (76,9)
<400 000 МЕ/мл	5 (21,7)	5 (25)	5 (16,7)	3 (23,1)
Аланинаминотрансфераза, n (%):				
<3N	5 (21,7)	7 (35)	6 (20)	6 (46,2)
3-5N	8 (34,8)	10 (50)	11 (36,7)	6 (46,2)
>5N	10 (43,5)	3 (15)	13 (43,3)	1 (7,7)

Примечание: HCV – вирус гепатита С; РНК – рибонуклеиновая кислота; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; N – норма.

($p < 0,01$) и 69,8% (30 из 43) против 30,2% (13 из 43) ($p < 0,01$) соответственно в первой и второй группах, являясь также предиктором достижения СВО. У моноинфицированных больных благоприятные генотипы СС (rs12979860) и ТТ (rs8099917), а также их сочетание встречались достоверно ($p < 0,01$) реже (у 13 человек, 22,4%) по сравнению с пациентами с HCV/ВИЧ-инфекцией (у 23 больных, 53,5%), которые, согласно литературным данным, тесно связаны с быстрой вирусной кинетикой в первые 12 нед лечения. Это наиболее важные положительные предикторы ответа на ПВТ и получения СВО [8, 12]. При хронической HCV-инфекции с благоприятными генотипами полиморфизма единичных нуклеотидов гена ИЛ-28В отмечается низкий базовый уровень индукции интерферон-индуцированных генов, однако при ПВТ обнаружена выражен-

ная индукция ИЛ-28В и, соответственно, интерферон-индуцированных генов, что проявляется высокой частотой СВО [15].

В настоящее время показано, что частота генотипа СС по полиморфизму единичных нуклеотидов rs12979860 среди моноинфицированных HCV генотипов 2 и 3 составляет 46 и 55% соответственно, в то время как при HCV генотипа 1 – 33,5% [10]. В исследовании больных сочетанной инфекцией V. Soriano и соавт. (2011) [12] доля пациентов, заражённых HCV-1, среди носителей генотипа СС была меньше, чем среди носителей СТ и ТТ rs12979860 (44 и 68% соответственно), в то время как HCV-3 обнаруживали чаще у носителей генотипа СС, чем у носителей СТ и ТТ (43 и 19%). В нашем исследовании мы также отмечаем, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией при HCV-2/3 достоверно чаще, чем при HCV-1,

выявлялись благоприятные варианты генотипов СС полиморфизма rs12979860 — 17 из 23 (73,9%) и 6 из 23 (26,1%), $p < 0,001$, а также ТТ полиморфизма rs8099917 — 20 из 30 (66,7%) и 10 из 30 (33,3%), $p < 0,01$. Моноинфицированные с HCV-1 чаще больных с HCV-2/3 имели генотип ТТ полиморфизма rs8099917 — 23 из 32 (71,9%) против 9 из 32 (28,1%), $p < 0,001$, а распределение носителей СС было равномерным независимо от генотипа HCV. У пациентов с сочетанной инфекцией по аллелям rs12979860 и rs8099917 преобладала высокая вирусная нагрузка РНК-HCV в полимеразной цепной реакции независимо от генотипа HCV. Высокий уровень (РНК HCV $> 400\ 000$ МЕ/мл) регистрировали достоверно чаще ($p < 0,01$) среди носителей генотипов СС (rs12979860) и ТТ (rs8099917) в обеих группах (см. табл. 2 и 3).

У пациентов второй группы с благоприятными генотипами СС и ТТ по сравнению с носителями других генотипов была значительно повышена (более чем в 5 раз) активность аланинаминотрансферазы (у 43% пациентов). У моноинфицированных больных независимо от генотипа ИЛ-28В преобладала низкая биохимическая активность (менее чем в 3 раза).

Необходимо отметить низкие проценты (6,9 и 6,97%) обнаружения у моноинфицированных и у пациентов с HCV/ВИЧ-инфекцией сочетания генотипов ТТ/ТГ и ТТ/ГГ, которые являются самыми неблагоприятными при прогнозировании эффективности ПВТ и возможности спонтанной ремиссии инфекции.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с хроническим гепатитом С и ВИЧ-инфекцией чаще регистрировали благоприятные варианты генотипов СС rs12979860 и ТТ rs8099917, а их сочетание отмечено в 53% случаев.

2. Благоприятный генотип ТТ (rs8099917) достоверно чаще ($p < 0,001$) обнаруживали у моноинфицированных с HCV-1. У пациентов с сочетанной инфекцией определяли благоприятные генотипы СС ($p < 0,001$) и ТТ ($p < 0,01$) при HCV-2/3.

3. Активность инфекционного процесса при вирусном гепатите С, определяющуюся уровнем аланинаминотрансферазы (более чем в 5 раз выше нормы), чаще отмечали у пациентов с хроническим гепатитом С и ВИЧ-инфекцией при благоприятных генотипах СС rs12979860 и ТТ rs8099917 и с высокой вирусной нагрузкой независимо от генотипов по ИЛ-28В.

4. Сочетание неблагоприятных генотипов

ТТ (rs12979860) / ТГ (rs8099917) и ТТ (rs12979860) / ГГ (rs8099917) регистрировали лишь в 6,9% случаев в обеих группах пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козина А.Н., Абрамов Д.Д., Климова Е.А. и др. Возможности персонализированного подхода к лечению гепатита С на основании разработанных генетических тестов определения варианта полиморфизма гена ИЛ-28В человека // Леч. врач. — 2011. — №10. — С. 39–43.
2. Aparicio E., Parera M., Franco S. et al. IL28B SNP rs8099917 is strongly associated with pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy treatment failure in HCV/HIV-patients // PLoS ONE. — 2010. — Vol. 5, N 10. — P. 13771.
3. Chung R.T., Andersen J., Volberding P. et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351. — P. 451–459.
4. 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. — Vol. 131. — P. 470–477.
5. 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.
6. Hadziyannis S.J., Sette H.Jr., Morgan T.R. et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // Ann. Intern. Med. — 2004. — Vol. 140, N 5. — P. 346–355.
7. Jeffers L.J., Cassidy W., Howell C.D. et al. Peginterferon alpha-2a (40 kD) and ribavirin for black American patients with chronic HCV genotype 1 // Hepatology. — 2004. — Vol. 39. — P. 1702–1708.
8. Labarga P., Barreiro P., Mira J.A. et al. Impact of IL28B polymorphisms on response to peginterferon plus ribavirin in HIV-HCV coinfected patients with prior non-response or relapse // AIDS. — 2011. — Vol. 25. — P. 1131–1133.
9. Liu C.H., Liu C.J., Lin C.L. et al. Pegylated interferon-alpha-2a plus ribavirin for treatment-naive Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a multicentre, randomized controlled trial // Clin. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 47. — P. 1260–1269.
10. 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. — Vol. 138. — P. 2307–2314.
11. Rallyn N.I., Naggie S., Benito J.M. et al. Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients // AIDS. — 2010. — Vol. 24, N 8. — P. 23–29.
12. Rallon N.I., Soriano V., Naggie S. et al. IL28B gene polymorphisms and viral kinetics in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients treated with pegylated interferon and ribavirin // AIDS. — 2011. — Vol. 25. — P. 1025–1033.
13. 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. 1338–1345.
14. Rodriguez-Torres M., Jeffers L.J., Sheikh M.Y. et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin in Latino and non-Latino whites with hepatitis C // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 360. — P. 257–267.
15. Zobair M.Y., Biredinc A., Estep M. et al. The impact of IL28B genotype on the gene expression profile of patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon alpha and ribavirin // J. Translat. Med. — 2012. — Vol. 10. — P. 25.