



Прогнозирование скорости развития фиброза печени у больных хроническим гепатитом С на основе комбинации генетических и средовых факторов

Таратина О.В.¹ • Самоходская Л.М.² • Краснова Т.Н.² • Мухин Н.А.²

Таратина Олеся Валериевна – канд. мед. наук, науч. сотр., отделение гастроэнтерологии, доцент кафедры гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.
Тел.: +7 (926) 245 66 59.

E-mail: taratina.o@gmail.com

Самоходская Лариса Михайловна – канд. мед. наук, доцент, заведующая отделом лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра²

Краснова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней, факультет фундаментальной медицины²

Мухин Николай Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой внутренних болезней, факультет фундаментальной медицины²

Актуальность. Поиск у конкретного больного предикторов агрессивного течения хронического гепатита С (ХГС), в том числе с помощью генетических исследований, представляется актуальной задачей. Быстрый темп прогрессирования фиброза при ХГС ассоциируется с полиморфизмом ряда генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы и вовлеченных в формирование эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса.

Цель – разработка прогностической модели оценки вероятности быстрого прогрессирования фиброза у больных ХГС на основании комбинации изученных генетических маркеров и клиничко-демографических параметров.

Материал и методы. Сто девять пациентов с хронической HCV-инфекцией (79 женщин и 30 мужчин) с известной длительностью инфекции и стадией фиброза печени были разделены на группы с «быстрым фиброзом» (n=54, скорость прогрессирования фиброза $\geq 0,13$ ед. фиброза/год) и с «медленным фиброзом» (n=55, скорость прогрессирования $< 0,13$ ед. фиброза/год). Определение полиморфизма исследуемых генов проводилось молекулярно-генетическими методами. Многофакторный анализ комплексного влияния генетических вариантов, а также совместного воздействия генетических и клиничко-демографических факторов на скорость развития фиброза у больных ХГС проводили методом логистической регрессии. **Результаты.** Статистически значимо с быстрым темпом прогрессирования фиброза коррелировали возраст больных на момент инфицирования (статистика Вальда=14,955; $p=0,00011$), мужской пол (статистика

Вальда=6,787; $p=0,00918$), носительство (-6)AA генотипа гена AGT (статистика Вальда=6,512; $p=0,01072$), 242TT-генотипа гена CYBA (статистика Вальда=4,347; $p=0,03708$) и 235MT генотипа гена AGT (статистика Вальда=4,306; $p=0,03799$). Построена модель, предсказывающая вероятность быстрого прогрессирования фиброза у больного ХГС на основании вышеприведенных факторов, продемонстрировано ее применение на двух клинических примерах.

Заключение. Для выявления больных с риском «быстрого» развития фиброза печени целесообразно проведение анализа полиморфизма гена AGT (локусы M235T и G-6A) и гена CYBA (локус C242T). Неблагоприятными в этом случае являются генотипы 242TT гена CYBA, (-6)AA и 235MT гена AGT. Для уточнения прогноза необходимо учитывать демографические показатели (пол и возраст на момент инфицирования) – мужской пол и более старший возраст инфицирования увеличивают вероятность быстро прогрессирующего течения ХГС.

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброз печени, генетический полиморфизм

Для цитирования: Таратина ОВ, Самоходская ЛМ, Краснова ТН, Мухин НА. Прогнозирование скорости развития фиброза печени у больных хроническим гепатитом С на основе комбинации генетических и средовых факторов. Альманах клинической медицины. 2017;45(5):392–407. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-392-407.

Поступила 12.07.2017;
принята к публикации 01.08.2017

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1, Российская Федерация



Несмотря на революционные успехи противовирусного лечения заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС), смертность как от самого заболевания, так и от его осложнений – цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака – продолжает расти во всем мире [1, 2]. Так, в 2016 г. заболеваемость ХГС в Российской Федерации составила 39,26 случая на 100 тыс. населения (в абсолютных числах – 58 123 человека) против 32 на 100 тыс. населения в 2005 г. [2]. Фантастическая эффективность современных безинтерфероновых схем терапии ХГС (96–98% для генотипа 1а, 99–100% – для генотипа 1b, 95–98% – для генотипа 2 и 90–94% – для генотипа 3) нивелируется их низкой доступностью для большинства пациентов из-за высокой стоимости препаратов [1]. Естественное течение ХГС крайне варибельно: вероятность развития цирроза печени через 20–30 лет после инфицирования колеблется от 4 до 45% [2]. Противовирусная терапия гепатита С в Российской Федерации не финансируется из федерального бюджета, а существующие региональные программы покрывают лечение небольшой части пациентов. В итоге по данным референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами сегодня лечением охвачены около 2,4% больных ХГС¹.

В этой связи актуальной задачей представляется поиск у каждого больного предикторов более агрессивного течения заболевания. При их наличии показано незамедлительное и упорное лечение ХГС, а в случае их отсутствия противовирусная терапия может быть отложена. Ранее в популяционных исследованиях было установлено, что формирование фиброза при ХГС ускоряют и особенности вируса (3-й генотип), и ряд факторов хозяина (как модифицируемых, так и немодифицируемых): употребление алкоголя, иммуносупрессия, сочетанная инфекция вирусом иммунодефицита человека и/или гепатита В, мужской пол, раса (неевропейская), более поздний возраст инфицирования, инсулинорезистентность, ожирение, синдром перегрузки железом [2–6]. Однако для конкретного больного ни один из перечисленных клинических и демографических маркеров или тестов, либо их комбинации, не обладают высокой прогностической ценностью [4]. Именно поэтому активно исследуется влияние генетического полиморфизма на

прогрессирование фиброза при ХГС [4, 7–20]. Для многофакторного заболевания, к которым относится ХГС, предсказательная ценность выявления отдельного полиморфного локуса относительно. Требуется комплексный анализ комбинированного воздействия генетических факторов на течение заболевания [21], но такие работы единичны [7–10, 12, 18–20, 22–24].

Иницируют процесс фиброобразования печени главным образом воспалительные реакции в ответ на повреждение [25]. Важную роль играют и медиаторы, активирующие локальные и системные механизмы фиброгенеза: окислительный стресс, активация ренин-ангиотензиновой системы, ангиогенез и нарушение функционального состояния эндотелия (эндотелиальная дисфункция) [25, 26]. В работах, опубликованных нами ранее, была показана связь скорости прогрессирования фиброза печени с однонуклеотидными заменами в ряде генов ренин-ангиотензиновой системы (*AT1R A1166C*, *AGT G(-6)A* и *M235T*), окислительного стресса (*CYBA C242T*) и эндотелиальной дисфункции (*NOS3 G894T*, *MTHFR C677T*) [16, 17]: более быстрый темп фиброгенеза ассоциировался с носительством 242ТТ генотипа гена *CYBA* [17], (-6)А аллели и (-6)АА генотипа гена *AGT*, а также 235Т аллели и 235МТ генотипа гена *AGT* [16]. Целью настоящего исследования стала разработка прогностической модели оценки вероятности быстрого прогрессирования фиброза у больных ХГС на основании комбинации изученных генетических маркеров и клинико-демографических параметров.

Объект, материал и методы

Работа выполнена на базах научно-исследовательской лаборатории генных и клеточных технологий факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова и клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. К участию в исследовании последовательно привлекались все больные ХГС и циррозом печени в его исходе, поступавшие для амбулаторного и стационарного обследования и лечения в период с ноября 2009 до июня 2014 г., удовлетворявшие критериям включения: наличие хронической вирусной инфекции гепатита С (положительные тесты на антитела к вирусу гепатита С (HCV) и HCV РНК), известные стадия

¹ Владимир Чуланов: «Регистр и национальная стратегия – два инструмента, без которых мы не сможем решить проблему больных вирусными гепатитами». Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2015;(7–8):38–9.

фиброза печени и длительность заболевания, принадлежность к европеоидной расе и подписанное информированное согласие на участие в исследовании. *Критериями исключения* служили злоупотребление алкоголем (> 30 г/л), поражение печени иной этиологии (сочетанная инфекция вирусом гепатита В, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, наследственный гемохроматоз, болезнь Вильсона – Коновалова), неизвестная длительность заболевания. Исследование носило ретроспективный характер, анализировались результаты обследования больных как на момент включения в исследование, так и при предыдущих обращениях в клинику (по архивным данным, если таковые имелись).

Группу сравнения составили 299 практически здоровых доноров крови без признаков поражения печени (292 мужчины и 7 женщин). Генотипирование группы сравнения проводилось для оценки распределения вариантов изучаемых генов в исследуемой популяции, репрезентативности обследуемой выборки пациентов и корректности определения вариантных маркеров.

Описание медицинского вмешательства

Диагнозы ХГС и цирроза печени вирусной (С) этиологии были установлены на основании жалоб, анамнеза, объективного обследования и данных стандартных лабораторных и инструментальных методов, включая ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, доплерографию сосудов печени и нижней полой вены, эзофагогастродуоденоскопию (по показаниям). Определение стадии фиброза печени проводилось по шкале METAVIR методом чрескожной биопсии печени с последующим гистологическим исследованием (у 89 больных), эластометрии печени (у 8 пациентов) на аппарате FibroScan (Echosens, Франция), в 2 случаях данные эластометрии были подтверждены результатами анализа комплекса серологических маркеров фиброза (Фиброактест, BioPredictive, Франция). У 12 больных стадия фиброза была расценена как F4 по данным клинико-лабораторных и инструментальных методов без проведения эластометрии и биопсии печени.

Оценка темпа прогрессирования фиброза проводилась по формуле 1, предложенной Т. Pounard и соавт. для оценки темпа прогрессирования фиброза по единственной биопсии печени [3]:

Скорость прогрессирования фиброза

$$[\text{ед. фиброза/г}] = F/T, \quad (1)$$

где F – стадия фиброза печени по шкале METAVIR (ед. фиброза), T – длительность заболевания (годы).

Длительность заболевания рассчитывалась как период от желтушной формы острого вирусного гепатита С или от наиболее раннего из равнозначных факторов риска (первая внутривенная инъекция наркотика, первая трансфузия цельной крови или ее компонентов, полостная операция) до определения стадии фиброза печени. При наличии у больного в анамнезе нескольких факторов риска инфицирования точкой отсчета считалось то воздействие, которое предполагало максимальный объем инфицирующего материала.

Анализ полиморфизма исследуемых генов проводился молекулярно-генетическими методами, описанными ранее [16, 17, 27].

Участники исследования

В исследование включены 109 человек в возрасте от 18 лет до 81 года, медиана возраста 52 года (41, 60 лет); из них 79 (72,5%) женщин и 30 (27,5%) мужчин. Преобладание женщин обусловлено жесткими критериями исключения (мужчины чаще злоупотребляли алкоголем или имели сочетанную инфекцию вируса гепатита В).

Этическая экспертиза

В соответствии со ст. 32 «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» (утверждены ВС РФ от 22.07.1993 № 5487-1 в редакции от 30.12.2008) исследование проводили с письменного согласия обследуемых. Комитет по этике при ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России» заключил, что данное исследование может считаться не противоречащим основам медицинской этики. Дополнительных рекомендаций комитет не дал (протокол № 2 от 2 октября 2009 г.).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическую обработку результатов проводили с использованием прикладных пакетов программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Office Excel 2007. Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия

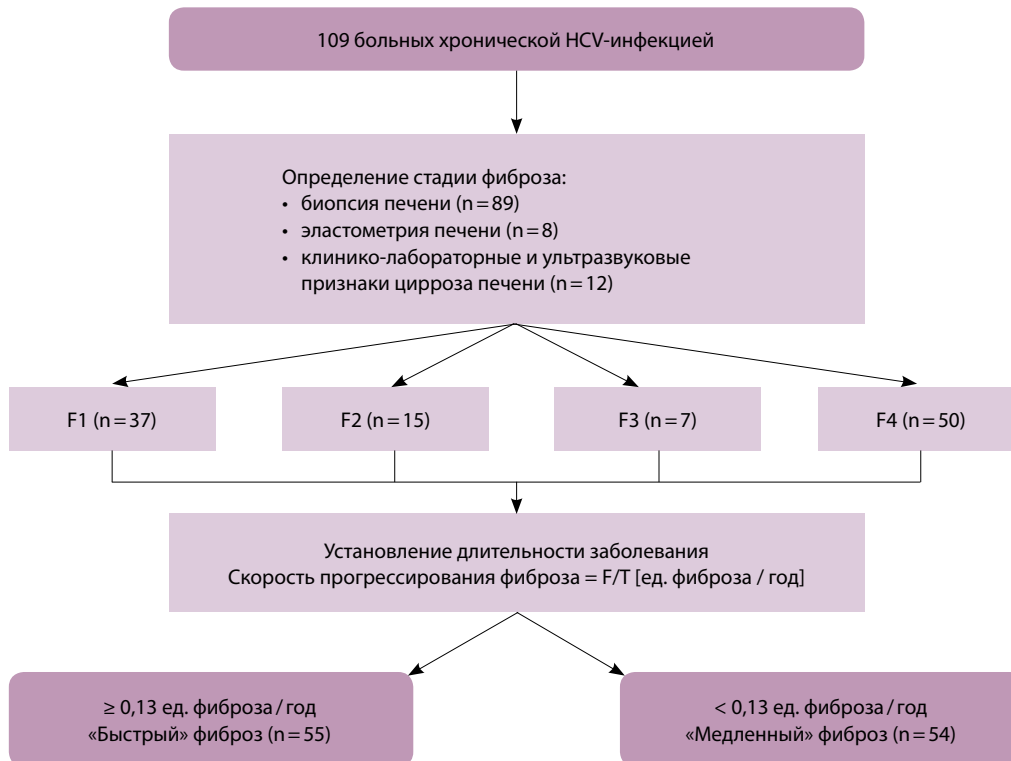


Шапиро – Уилка. Для каждой из непрерывных величин в зависимости от их типа распределения определяли либо среднее (M) и стандартное отклонение (SD), либо медиану и квартили распределения. При сравнении групп больных по основным показателям, имеющим количественные значения с нормальным распределением, использовали непарный t-критерий Стьюдента (для равных или неравных дисперсий). Анализ качественных признаков проводился с использованием таблиц сопряженности 2×2 с применением двустороннего точного критерия Фишера с поправкой Йетса, в таблицах сопряженности 2×3 и 3×4 применялся критерий χ^2 Пирсона. Для построения прогностических моделей комплексного влияния генетических вариантов, а также совместного воздействия генетических и клиничко-демографических факторов на скорость развития фиброза у больных ХГС применяли многофакторный анализ методом логистической регрессии. Прогноз вероятности (P) быстрого прогрессирования фиброза у больного ХГС в полученной модели рассчитывали по формуле 2:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}), \quad (2)$$

где e – основание натуральных логарифмов 2,71828...; z – уравнение регрессии.

Проверка значимости отличия от нуля коэффициентов при переменных в полученном уравнении регрессии проводилась при помощи статистики Вальда – квадрата отношения соответствующего коэффициента к его стандартной ошибке – и ее p -значения. Чем больше значение статистики Вальда, тем больший вклад в дисперсию вносит соответствующая переменная. Уровень значимости ошибки первого рода (p -значения) для проверяемых гипотез был принят равным 0,05. Оценивалось отношение шансов (ОШ) и строился 95% доверительный интервал для ОШ с применением модели бинарной логистической регрессии. Если ОШ было менее 1, эффект носительства соответствующего генотипа (аллели) расценивался как протективный, в случаях когда ОШ было более 1, влияние наследования полиморфного маркера расценивалось как неблагоприятное. Рассчитывались прогностические ценности положительного (PPV, формула 3) и отрицательного (NPV, формула 4) результатов выявления неблагоприятных генотипов:



Дизайн исследования



$$PPV = (ИП / (ИП + ЛО)) \times 100\%, \quad (3)$$

где ИП – истинно положительные результаты, ЛО – ложноотрицательные результаты;

$$NPV = (ИО / (ИО + ЛП)) \times 100\%, \quad (4)$$

где ИО – истинно отрицательные случаи, ЛП – ложноположительные случаи.

Результаты

Характеристика обследованных больных
Из 109 пациентов, включенных в исследование, у 59 (54,1%) был диагностирован ХГС на различных стадиях фиброза по METAVIR, у 50 (45,9%) – цирроз печени в исходе ХГС. Высокая доля пациентов с F2–F4 стадиями фиброза и отсутствие больных со стадией фиброза F0 объясняются особенностями выборки, которую составили пациенты с манифестным течением заболевания, нуждавшиеся в стационарном лечении в специализированном

гепатологическом отделении, а также целенаправленным отбором больных циррозом печени для получения сопоставимых по численности групп. В 55 (50,5%) случаях скорость прогрессирования фиброза была 0,13 ед. фиброза/год и выше (в среднем $0,284 \pm 0,029$ ед. фиброза/год), они составили группу с «быстрым фиброзом». В 54 (49,5%) наблюдениях скорость прогрессирования не достигала 0,13 ед. фиброза/год (в среднем $0,072 \pm 0,032$ ед. фиброза/год), они были отнесены в группу с «медленным фиброзом» (рисунки).

Таким образом, скорость прогрессирования фиброза при «медленном» темпе была в 3 раза ниже, чем при «быстром». В табл. 1 приведены сравнительные клиничко-демографические данные групп больных с различной скоростью прогрессирования фиброза печени. Группы с «медленным» и «быстрым» фиброзом были сопоставимы по количеству пациентов, частота обнаружения «неблагоприятного» 3-го генотипа вируса и распределение по полу в сравниваемых

Таблица 1. Клиничко-демографические показатели больных с хронической HCV-инфекцией в группах «медленного» и «быстрого» прогрессирования фиброза печени

Показатель	«Медленный» фиброз	«Быстрый» фиброз	Значение <i>p</i>
Количество больных, <i>n</i> (%)	54 (49,5)	55 (50,5)	
Средняя скорость прогрессирования фиброза, ед. фиброза/год	$0,072 \pm 0,032$	$0,284 \pm 0,029$	$< 0,001^1$
Мужчины, <i>n</i> (%)	12 (22,2)	18 (32,7)	0,22 ²
Женщины, <i>n</i> (%)	42 (77,8)	37 (67,3)	
Возраст, годы (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	$47 \pm 14,8$	$52,8 \pm 12,8$	0,032 ¹
Женщины моложе 50 лет, <i>n</i> (%)	21 (38,9)	8 (14,5)	0,004 ²
Давность заболевания, годы (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	$24 \pm 10,6$	$17,1 \pm 8,3$	$< 0,001^1$
Стадия фиброза по шкале METAVIR, <i>n</i> (%):			
F1	34 (63)	3 (5,5)	$< 0,001^3$
F2	7 (13)	8 (14,5)	
F3	3 (5,6)	4 (7,3)	
F4	10 (20)	40 (72,7)	
Возраст инфицирования, годы (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	$20,7 \pm 11,2$	$30,9 \pm 11,3$	$< 0,001^1$
3-й генотип вируса, <i>n</i> (%)	3 (6,5)	8 (19,5)	0,069 ²
«не 3-й» генотип вируса, <i>n</i> (%)	43 (93,5)	33 (80,5)	

Значение *p* вычислялось для *t*-критерия Стьюдента для равных дисперсий^[1], двустороннего критерия Фишера^[2], критерия χ^2 Пирсона^[3]



Ген	Аллель / генотип	«Быстрый» фиброз, n (%)	«Медленный» фиброз, n (%)	Значение <i>p</i>	ОШ	95% ДИ (ОШ)	Группа сравнения, n (%)
CYBA C242T	C	75 (68,2)	78 (72,2)	0,5144	0,82	0,46–1,47	374 (62,5)
	T	35 (31,8)	30 (27,8)		1,21	0,68–2,17	224 (37,5)
	CC	28 (50,9)	25 (46,3)*	0,0256	1,20	0,57–2,55	119 (39,8)*
	CT	19 (34,5)	28 (51,9)*		0,49	0,23–1,05	136 (45,5)*
	TT	8 (14,5)	1 (1,9)*		9,02	1,09–74,83	44 (14,7)*
	CC + CT	47 (85,5)	53 (98,1)*	0,0161	0,11	0,01–0,92	255 (85,3)*
CT + TT	27 (49,1)	29 (53,7)	0,6300	0,83	0,39–1,76	180 (60,2)	
NOS3 G894T	G	82 (74,5)	73 (67,6)	0,2575	1,4	0,78–2,53	418 (69,9)
	T	28 (25,5)	35 (32,4)		0,71	0,4–1,28	180 (30,1)
	GG	31 (56,4)	26 (48,1)	0,5294	1,39	0,66–2,95	145 (48,5)
	GT	20 (36,4)	21 (38,9)		0,90	0,41–1,95	128 (42,8)
	TT	4 (7,3)	7 (13)		0,53	0,14–1,91	26 (8,7)
	GG + GT	51 (92,7)	47 (87)	0,3241	1,9	0,52–6,9	273 (91,3)
TT + GT	24 (43,6)	28 (51,9)	0,3906	0,72	0,34–1,52	154 (51,5)	
MTHFR C677T	C	80 (72,7)	81 (75)	0,7026	0,89	0,49–1,63	455 (72,5)
	T	30 (27,3)	27 (25)		1,13	0,61–2,06	173 (27,5)
	CC	27 (49,1)	28 (51,85)	0,8344	0,9	0,42–1,9	169 (53,8)
	CT	26 (47,3)	25 (46,3)		1,04	0,49–2,21	117 (37,3)
	TT	2 (3,6)	1 (1,85)		2	0,18–22,73	28 (8,9)
	CC + CT	53 (96,4)	53 (98,15)	0,5691	0,5	0,04–5,68	286 (91,1)
CT + TT	28 (50,9)	26 (48,15)	0,7732	1,12	0,53–2,37	145 (46,2)	
AGT G-6A	G	55 (50)	72 (66,7)*	0,0126	0,5	0,29–0,86	286 (47,8)*
	A	55 (50)	36 (33,3)*		2	1,16–3,46	312 (52,2)*
	GG	15 (27,3)	24 (44,4)*	0,0512	0,47	0,21–1,03	68 (22,7)*
	GA	25 (45,4)	24 (44,4)*		1,04	0,49–2,22	150 (50,2)*
	AA	15 (27,3)	6 (11,1)*		3	1,07–8,45	81 (27,1)*
	GG + GA	40 (72,7)	48 (88,9)*	0,0324	0,33	0,12–0,94	218 (72,9)*
GA + AA	40 (72,7)	30 (55,6)*	0,0615	2,13	0,97–4,67	231 (77,3)*	
AGT M235T	M	49 (46,2)	65 (60,2)	0,0407	0,57	0,33–0,98	311 (52)
	T	57 (53,8)	43 (39,8)		1,76	1,02–3,02	287 (48)
	MM	11 (20,8)	24 (44,4)*	0,0268	0,33	0,15–0,73	83 (27,8)*
	MT	27 (50,9)	17 (31,5)*		2,26	1,05–4,88	145 (48,5)*
	TT	15 (28,3)	13 (24,1)*		1,24	0,52–2,95	71 (23,7)*
	MM + MT	38 (71,7)	41 (75,9)	0,6189	0,8	0,34–1,91	228 (76,3)
MT + TT	42 (79,2)	30 (55,6)*	0,009	3,05	1,36–6,85	216 (72,2)*	
ATRI A1166C	A	90 (81,8)	79 (73,1)	0,1252	1,65	0,87–3,15	448 (74,9)
	C	20 (18,2)	29 (26,9)		0,61	0,32–1,15	150 (25,1)
	AA	38 (69,1)	30 (55,6)	0,3346	1,79	0,82–3,88	167 (55,9)
	AC	14 (25,5)	19 (35,2)		0,63	0,28–1,42	114 (38,1)
	CC	3 (5,5)	5 (9,3)		0,57	0,13–2,49	18 (6)
	AA + AC	52 (94,5)	49 (90,7)	0,4463	1,77	0,40–7,8	281 (94)
AC + CC	17 (30,9)	24 (44,4)	0,1447	0,56	0,26–1,21	132 (44,1)	

Таблица 2.

Распределение аллелей и генотипов исследуемых генов у больных хроническим гепатитом С и циррозом печени вирусной (С) этиологии с различной скоростью прогрессирования фиброза и в группе сравнения

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

*Различия с группой сравнения достигли уровня статистической значимости ($p < 0,05$ для двустороннего теста Фишера)

Таблица 3. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов генотипирования по одному полиморфному локусу в отношении темпа развития фиброза печени у больных хроническим гепатитом С

Генотип	PPV, %	NPV, %
242ТТ СУВА	88,89	53
(-6)АА АГТ	71,43	54,55
235МТ АГТ	61,36	58,73

PPV – прогностическая ценность положительного результата генотипирования; NPV – прогностическая ценность отрицательного результата генотипирования

группах не имели статистически значимых различий. Больные с «быстрым» фиброзом были старше как на момент исследования, так и на момент инфицирования, имели меньшую длительность заболевания, среди них чаще встречались больные с циррозом и реже – больные со стадией фиброза F1. «Медленный» темп значимо чаще выявлялся у женщин моложе 50 лет (см. табл. 1).

Основные результаты исследования

В предыдущих публикациях [16, 17] мы показали, что неблагоприятными для темпа развития фиброза являются генотип 242ТТ гена СУВА, (-6)А аллель и (-6)АА генотип гена АГТ, 235Т аллель и 235МТ генотип гена АГТ (табл. 2). Носительство же «мажорного» 235ММ генотипа гена АГТ оказывало протективный эффект и ассоциировалось с медленным темпом прогрессирования заболевания [16]. Распределение генотипов и аллелей исследованных генов в обеих группах пациентов и в группе сравнения находилось в соответствии с распределением Харди – Вайнберга, а частоты вариантных маркеров исследованных генов согласовывались с данными, полученными для европейской популяции, что свидетельствует

о репрезентативности выборки и корректности определения [16, 17].

Прогностическое значение определения единственного полиморфного локуса было невелико (табл. 3).

Мы предположили, что однонаправленное воздействие комбинаций этих генотипов друг с другом и с известными клиничко-демографическими факторами позволит строже выделить больных ХГС с высоким риском агрессивного течения заболевания. Многофакторный анализ проводился в два этапа. На первом этапе в модель логистической регрессии включались только генетические комбинации, и по его результатам выявлялись те из них, которые вносят наиболее весомый вклад. На втором этапе в рассматриваемую модель вводились клиничко-демографические факторы. Это позволило оценить клиническую и прогностическую значимость выявленных корреляций и построить прогностическую шкалу оценки риска быстрого прогрессирования ХГС.

При многофакторном анализе было подтверждено существенное негативное влияние носительства генотипов (-6)АА и 235МТ гена

Таблица 4. Эффект комплексного влияния исследуемых генетических факторов на скорость прогрессирования фиброза печени у больных хроническим гепатитом С

Генотипы	Статистика Вальда	<i>p</i> для статистики Вальда	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i> для модели логистической регрессии
АГТ(-6)АА	6,793799	0,009	4,64 (1,444–14,034)	0,00019
АГТ 235МТ	8,590034	0,003	3,79 (1,538–9,323)	
СУВА 242ТТ	5,385376	0,02	13,49 (1,46–124,525)	
НОS3 894ТТ	Недостаточно	Недостаточно	Недостаточно	
МТНFR 677ТТ	Недостаточно	Недостаточно	Недостаточно	
АТR1 1166СC	Недостаточно	Недостаточно	Недостаточно	

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал



Таблица 5. Влияние комбинации исследованных генов и клинических параметров на скорость прогрессирования фиброза у больных хроническим гепатитом С

Фактор	Коэффициент логистической регрессии	Статистика Вальда	<i>p</i> для статистики Вальда	<i>p</i> для модели логистической регрессии
Возраст на момент обследования	-0,02	0,288	Недостаточно	0,0000013
Индекс массы тела	0,08	1,908	Недостаточно	
Пол	-1,6	5,635	0,01761	
Возраст инфицирования	0,12	11,304	0,00077	
AGT (-6)AA	1,77	6,106	0,01348	
CYBA 242TT	2,7	5,052	0,02460	
AGT 235MT	1,22	4,969	0,02581	
ATR1 1166CC	-0,6	0,366	Недостаточно	
NOS3 894TT	0,65	0,54	Недостаточно	
MTHFR 677TT	-1,49	1,005	Недостаточно	

AGT и 242TT генотипа гена *CYBA* на фиброгенез (статистическая значимость модели $p=0,00019$, табл. 4).

Следующим шагом был проведен многофакторный анализ совместного влияния генетических и клинико-демографических факторов на скорость развития фиброза у больных ХГС. В тестовую регрессионную логистическую модель были включены все 6 полиморфных локусов пяти исследованных генов, а также такие показатели, как пол, возраст больных на момент определения стадии фиброза, возраст на момент инфицирования и индекс массы тела, которые по данным

литературы влияют на скорость прогрессирования фиброза (табл. 5). Статистически значимо с быстрым темпом прогрессирования фиброза коррелировали мужской пол, возраст больных на момент инфицирования (чем старше – тем быстрее), носительство мутантного 242TT-генотипа гена *CYBA*, мутантного (-6)AA и гетерозиготного 235MT генотипа гена *AGT*.

Исключение из множественной модели логистической регрессии полиморфных генов и клинических факторов, эффект которых не был статистически значимым, повысило ее достоверность ($p<0,000000001$; табл. 6). Наиболее

Таблица 6. Уровень значимости отобранных клинических и генетических предикторов быстрого прогрессирования фиброза печени у больных хроническим гепатитом С

Фактор	Уровень значимости	Коэффициент логистической регрессии	Статистика Вальда	<i>p</i> для статистики Вальда	<i>p</i> для модели логистической регрессии
Возраст инфицирования		0,1	14,955	0,00011	< 0,00000001
Мужской пол		-1,55	6,787	0,00918	
AGT (-6)AA		1,76	6,512	0,01072	
CYBA 242TT		2,52	4,347	0,03708	
AGT 235MT		1,06	4,306	0,03799	

весомым неблагоприятным для скорости нарастания фиброза фактором был возраст больных на момент инфицирования, самый слабый эффект оказывал полиморфизм M235T гена AGT. Женский пол имел протективное значение для темпа фибротических изменений печени у больных ХГС. Полученное в нашей модели уравнение логистической регрессии имело вид:

$$z = -0,93 + 2,52 \times (G_{242TT} \text{CYBA}) + 1,76 \times (G_{-6AA} \text{AGT}) + 1,06 \times (G_{235MT} \text{AGT}) + 0,1 \times (\text{Возраст инфицирования}) - 1,55 \times (\text{Пол}_{1,2}),$$

где G – носительство или отсутствие соответствующего генотипа (может принимать значения 0 или 1), Пол может принимать значения 1 (мужской) или 2 (женский).

Далее в соответствии с формулой 2 для каждого больного можно рассчитать вероятность быстрого прогрессирования фиброза.

Клинические примеры

Клинический пример 1. Больная Т. 47 лет поступила в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева с жалобами на общую слабость, утомляемость, частые носовые кровотечения, отечность лица по утрам и ног по вечерам. Из анамнеза известно, что в 1987 г. в возрасте 34 лет она перенесла родоразрешение путем операции кесарева сечения, неоднократные переливания крови. В течение последующих 8 лет чувствовала себя удовлетворительно. В 1995 г. появилась утомляемость, отеки ног по вечерам. В июне 1998 г. при обследовании впервые выявлено повышение активности трансаминаз до 2–3 норм, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) до 6 норм, лейкопения ($2,5 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($76 \times 10^9/\text{л}$), наличие антител к HCV и HCV РНК в сыворотке крови. В начале 1999 г. госпитализирована в инфекционную больницу, где при обследовании выявлена гепатоспленомегалия, отечный синдром, цирроз печени по данным биопсии. В январе 2000 г. больная впервые обратилась в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева для дообследования и решения вопроса о возможности проведения противовирусной терапии.

Данные объективного обследования: состояние относительно удовлетворительное, сознание ясное, положение активное, конституция нормостеническая, питание повышенное, индекс массы тела 29,7 (кг/м²). Кожа физиологической окраски, чистая. Стопы пастозны. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Над легкими дыхание везикулярное, с жестким оттенком, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные,

частота сердечных сокращений 76 ударов в минуту, артериальное давление 130 и 90 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Границы печени по Курлову 12(3)–10–8 см, край печени выступает на 3 см из-под края реберной дуги, закруглен. Селезенка не пальпируется, перкуторно не увеличена. Почки не пальпируются. Мочиспускание свободное, дизурии нет.

В анализах крови: лейкоциты $4 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 130 г/л, эритроциты $4 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты $148 \times 10^9/\text{л}$, аспарагиновая трансаминаза (АСТ) 135,7 МЕ/л (3,4 нормы), аланиновая трансаминаза (АЛТ) 110 МЕ/л (2,75 нормы), ГГТ 69 МЕ/л (1,4 нормы), протромбиновый индекс 69%. Уровень общего белка, альбумина, билирубина, альфа-фетопротеина, железа и активность холинэстеразы в норме. При УЗИ органов брюшной полости толщина правой доли печени 152 мм, левой – 79 мм, хвостатой – 44 мм, контуры печени ровные, паренхима однородной структуры, повышенной эхогенности. Воротная вена шириной до 15 мм, селезеночная вена в проекции поджелудочной железы и в воротах селезенки 12 мм. Селезенка увеличена в размерах – 160 × 84 мм, контуры ровные, паренхима однородной структуры. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Заключение: эхо-картина увеличения и диффузных изменений печени, расширения селезеночной вены, спленомегалии.

Диагноз: цирроз печени в исходе хронического гепатита С (HCV РНК+ в сыворотке крови), умеренной активности с синдромом портальной гипертензии (спленомегалия, ультразвуковые признаки расширения портальной и селезеночной вен) и печеночной недостаточности (гипопротромбинемия), класс А по Чайлд-Пью (5 баллов).

Предполагаемая длительность заболевания к моменту биопсии составляла 11 лет, расчетная скорость прогрессирования фиброза $4/11 = 0,364$ ед. фиброза/год – «быстрый» темп.

Результаты генотипирования: CYBA C242T – TT, AGT G(-6)A – AA, AGT M235T – TT, NOS3 G894T – GT, ATR1 A1166C – CC, MTHFR C677T – TT.

Уравнение логистической регрессии: $z = -0,928 + 2,516 \times 1 + 1,761 \times 1 + 1,061 \times 0 + 0,102 \times 34 - 1,55 \times 2 = 3,717$; вероятность «быстрого» прогрессирования фиброза печени – 0,97.

Таким образом, у пациентки с неблагоприятным сочетанием унаследованных генотипов, несмотря на отсутствие дополнительных внешних факторов риска прогрессирования фиброза печени (ожирения, синдрома перегрузки железом, злоупотребления алкоголем), продемонстрирован высокий темп нарастания фибротических изменений в печени с формированием цирроза печени и портальной гипертензии уже через 11 лет после инфицирования.



Клинический пример 2. Больной Л., 42 года. С 1988 по 1994 г. употреблял наркотики внутривенно. В 1989 г. перенес желтушную форму острого гепатита В с реконвалесценцией (при множественных повторных исследованиях HBsAg не обнаружен, выявлялись антитела к HBsAg). В 1994 г. впервые выявлены антитела к HCV, наблюдался в гепатологическом центре, этиотропную терапию не получал. В 2001 г. в сыворотке крови впервые выявлена РНК HCV. С 2002 г. при периодических обследованиях биохимическая активность HCV была минимальной. В феврале 2005 г. определен генотип HCV – 1a, АСТ 32 ед/л, АЛТ 42 ед/л. В октябре 2005 г. для дообследования, включая проведение биопсии печени, и решения вопроса о возможности проведения противовирусной терапии пациент был впервые госпитализирован в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева.

Данные объективного обследования: состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное, конституция нормостеническая. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно с равномерным распределением, индекс массы тела 25,7 (кг/м²). Кожа физиологической окраски, чистая. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 72 удара в минуту, артериальное давление 110 и 70 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Границы печени по Курлову 10(1)–9–8 см, край печени выступает на 1 см из-под реберной дуги, острый, эластичный. Селезенка не пальпируется, перкуторно не увеличена. Почки не пальпируются. Мочеиспускание свободное, дизурии нет.

В анализах крови: лейкоциты $7,4 \times 10^9$ /л, гемоглобин 135 г/л, эритроциты $4,2 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 185×10^9 /л, АСТ 68,4 ед/л (1,7 нормы), АЛТ 96,1 МЕ/л (2,4 нормы), щелочная фосфатаза 266 МЕ/л (1,5 нормы), ГГТ 115 МЕ/л (1,9 нормы), протромбиновый индекс 93%. Уровень общего белка, альбумина, билирубина, альфа-фетопротеина, железа и активность холинэстеразы в норме. Обнаружена HCV РНК, вирусная нагрузка $3,46 \times 10^6$ копий/мл или $8,7 \times 10^5$ МЕ/мл, генотип 1a. При УЗИ органов брюшной полости толщина правой доли печени 154×150 мм, левой – 70×71 мм, хвостатой – 46×34 мм, контуры печени ровные, паренхима диффузно умеренно изменена. Воротная вена шириной 8 мм, селезеночная – 4 мм. Селезенка не увеличена: 120×57 мм.

Биопсия печени: индекс гистологической активности по Knodell равен 1–3–3, стадия фиброза F1.

Диагноз: хронический гепатит С (HCV РНК+, генотип 1a, высокий уровень вирусной нагрузки), низкой

степени активности, стадия фиброза печени 1, индекс гистологической активности по Knodell 1–3–3.

Предполагаемая длительность заболевания к моменту биопсии составляла 19 лет, расчетная скорость прогрессирования фиброза $1/19 = 0,053$ ед. фиброза/год – «медленный» темп.

Результаты генотипирования: *CYBA C242T* – CC, *AGT G(-6)A* – GG, *AGT M235T* – MM, *NOS3 G894T* – GT, *ATR1 A1166C* – AC, *MTHFR C677T* – CC.

Уравнение логистической регрессии: $z = -0,93 + 2,52 \times 0 + 1,76 \times 0 + 1,06 \times 0 + 0,1 \times 23 - 1,55 \times 1 = -0,18$; вероятность «быстрого» прогрессирования фиброза печени – 0,45.

Таким образом, благоприятное сочетание унаследованных генотипов у данного пациента, инфицированного в молодом возрасте, способствовало медленному прогрессированию ХГС.

Обсуждение результатов

В последние годы проводится все больше исследований, оценивающих возможное влияние структурного полиморфизма генов, кодирующих ключевые звенья фиброгенеза, на течение и исходы заболеваний печени. Согласно эпидемиологическим данным, в большом количестве генов-кандидатов, которые потенциально вовлечены в патогенез фиброза у людей, имеются полиморфные участки [8, 12]. Несмотря на выявленные статистически значимые ассоциации полиморфизма отдельных генов с течением ХГС, клиническое значение найденных взаимосвязей бывает невелико, к тому же в некоторых работах были получены противоположные результаты [8, 12]. Наследование аллельных вариантов тех или иных локусов, влияющих на экспрессию гена или свойства белкового продукта, может компенсироваться полиморфизмом других участков этого же гена, полиморфизмом других генов, вовлеченных в столь сложное биологическое явление, как фиброгенез, либо гиперэкспрессией этих генов.

Анализ комплексного воздействия полиморфизма нескольких генов на течение и прогноз ХГС проводился лишь в немногих работах [7–10, 12–14, 19, 28, 29], еще реже учитывался вклад клинических данных [10, 12–14, 28, 29]. Так, методом полногеномного скрининга аллельных ассоциаций была разработана шкала риска развития цирроза (Cirrhosis Risk Score), которая может предсказать трансформацию гепатита в цирроз лучше, чем клинические параметры [10]. Эта шкала включает анализ точечных нуклеотидных замен в семи выявленных генах, но роль в фиброгенезе пяти из них до сих пор неясна [10,

14]. Другой подход – поиск генов-кандидатов из числа тех, что кодируют медиаторы, вовлеченные в известные звенья фиброгенеза в печени: апоптоз гепатоцитов, воспаление, ангиогенез, окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция.

Когда в исследованиях влияния полиморфных генетических маркеров на течение ХГС проводится сравнение между собой групп больных с ХГС и циррозом печени либо с «мягкими» и «тяжелыми» стадиями фиброза, не учитывается длительность заболевания. И часть обследуемых с F0–F2 стадиями фиброза печени и кратким анамнезом заболевания, у которых впоследствии без лечения цирроз печени сформируется сравнительно быстро (менее чем за 20 лет), может быть ошибочно распределена в группу «легкого» течения. Более строгой представляется оценка связи полиморфизма исследованных генов с темпом нарастания фибротических изменений в печени.

Здоровые доноры крови не могут служить истинной контрольной группой при изучении течения ХГС, поскольку нам неизвестно, каким было бы течение HCV-инфекции у каждого из них в случае заражения. Генотипирование в группе сравнения проводилось для оценки распределения вариантов исследованных генов в российской популяции и репрезентативности изученной выборки пациентов. Но интересен тот факт, что все наблюдаемые статистически значимые различия с группой сравнения отмечены лишь для больных с «медленным» прогрессированием фиброза печени: у них реже встречались мутантные генотипы 242ГТ гена *CYBA*, (-6)АА генотип гена *AGT*, и чаще – мажорный ММ генотип гена *AGT*. Соответствие распределения изученных вариантных генотипов и аллелей равновесию Харди – Вайнберга и согласованность полученных значений с данными для европейских популяций позволяет сделать вывод о корректности генотипирования в нашей работе.

Ген *CYBA* кодирует субъединицу p22phox фермента NADPH-оксидазы (первоначально названного цитохромом В), который катализирует восстановление молекулярного кислорода до супероксидного радикала и образование токсичных форм кислорода [30]. NADPH-оксидаза экспрессируется в фагоцитах (лейкоцитах, клетках Купфера), эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и в звездчатых клетках печени, участвуя в процессе активации последних [30]. Показано, что NADPH-оксидаза активирует

фиброгенез в печени в ответ на ангиотензин II, апоптотические тельца и тромбоцитарный фактор роста, а также опосредует эффект некоторых других профиброгенных факторов: лептина, эндотелина и гомоцистеина [30–32]. Субъединица p22phox – трансмембранный белок, необходимый для ферментативной активности этого мультимолекулярного комплекса [33]. После инфицирования вирусом гепатита С культуры клеток линий HepG2 и Нера 1–6 начинают активно экспрессировать мРНК p22phox [34]. Полиморфизм С242Т гена *CYBA* приводит к замене аминокислоты гистидин на тирозин в позиции 72 белкового продукта и влияет на активность фермента [35]. Мы не встретили работ других авторов, посвященных влиянию полиморфизма гена *CYBA* С242Т на течение и прогноз хронических заболеваний печени. Нами в предыдущей публикации была показана корреляция наследования 242ГТ генотипа гена *CYBA* с формированием у больных ХГС портальной гипертензии (ОШ ГТ = 3,59) [27].

Значительную роль в патогенезе фиброза печени играет активация локальной тканевой ренин-ангиотензиновой системы [26, 36]. При ХГС все ее ключевые компоненты – ангиотензиноген, ангиотензинпревращающий фермент и химаза, сам ангиотензин II и его рецепторы (1- и 2-го типа) – экспрессируются в поврежденной печени [36–39]. В эксперименте повышение концентрации ангиотензина II в печеночной ткани способствовало фиброгенезу [36], а генетическое или фармакологическое блокирование ренин-ангиотензиновой системы тормозило фиброзирование печени на животных моделях [40–43]. Имеются также единичные сообщения об антифиброгенном эффекте ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов ангиотензиновых рецепторов у больных ХГС [44–48], но они не были подтверждены в проспективном рандомизированном исследовании HALT-C [49].

Ангиотензиноген – предшественник ангиотензина I и ангиотензина II – синтезируется гепатоцитами, а также активированными звездчатыми клетками [50]. Нуклеотидные замены M235T и G-6A в промоторном участке гена *AGT* часто сцеплены между собой [51]. Полиморфизм G(-6)A гена *AGT* связан с изменением уровня экспрессии ангиотензиногена: у носителей АА генотипа повышена транскрипция гена *AGT* и отмечается хронический подъем базальной концентрации ангиотензина II [51]. Замена в позиции 235 пептидной цепи ангиотензиногена



метионина на треонин (полиморфизм M235T) также влияет на уровень циркулирующего ангиотензиногена – у гомозигот 235TT плазменная концентрация ангиотензиногена на 15–40% выше по сравнению с гомозиготами 235MM [51]. Данные о влиянии полиморфизма гена *AGT* на течение ХГС противоречивы: в одной работе была выявлена связь наследования (-6)AA генотипа с развитием более тяжелых стадий фиброза печени у больных ХГС [7], в более позднем исследовании отличий в распределении аллельных вариантов гена *AGT* по локусам M235T и G(-6)A у больных ХГС с различной тяжестью фиброза печени отмечено не было [52]. В нашем исследовании (-6)AA и 235MT генотипы служили маркерами быстрого прогрессирования фиброза у больных ХГС, что противоречит данным шотландских авторов [52], возможно, из-за отсутствия учета длительности инфицирования в их работе.

При включении в модель, помимо генетических, клинических и демографических показателей, статистически значимым был вклад возраста больных на момент инфицирования (чем старше – тем быстрее) и пола (мужской

пол был неблагоприятным фактором), что согласуется с данными литературы [3, 4, 10]. Предположительно, антифиброзный эффект оказывают эстрогены [53]. При угасании репродуктивной функции защитное действие эстрогенов снижается, и темп фиброобразования печени ускоряется [24]. В нашей работе в группе с «быстрым» фиброзом относительное число женщин моложе 50 лет (средний возраст наступления менопаузы) было статистически значимо меньше, чем с «медленным» (см. табл. 2).

Заключение

Для выявления больных с риском «быстрого» развития фиброза печени целесообразно проведение анализа полиморфизма гена *AGT* (локусы M235T и G-6A) и гена *CYBA* (локус C242T). Неблагоприятными в этом случае являются генотипы 242TT гена *CYBA*, (-6)AA и 235MT гена *AGT*. Для уточнения прогноза необходимо учитывать демографические показатели (пол и возраст на момент инфицирования) – мужской пол и более старший возраст инфицирования увеличивают вероятность быстро прогрессирующего течения ХГС. ©

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках проекта № 14-50-00029 Российского научного фонда.

Литература

1. WHO. Global hepatitis report. Geneva: World Health Organization; 2017. 83 p. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>.
2. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М.; 2017. 69 с. Доступно на: <http://www.iia-rf.ru/upload/iblock/6d9/6d96c71786128fcab695c11afea3338c.pdf>.
3. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825–32. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07642-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07642-8).
4. Asselah T, Bièche I, Paradis V, Bedossa P, Vidaud M, Marcellin P. Genetics, genomics, and proteomics: implications for the diagnosis and the treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis*. 2007;27(1):13–27. doi: [10.1055/s-2006-960168](https://doi.org/10.1055/s-2006-960168).
5. American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America. AASLD/IDSA Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Updated: July 6, 2016. Changes made September 16, 2016. Available from: <https://www.hcvguidelines.org/>.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66(1):153–94. doi: [10.1016/j.jhep.2016.09.001](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001).
7. Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, Clouston AD, Crawford DH, Shorthouse C, Purdie DM, Jonsson JR. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2000;31(4):828–33. doi: [10.1053/he.2000.6253](https://doi.org/10.1053/he.2000.6253).
8. Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology*. 2003;37(3):493–503. doi: [10.1053/jhep.2003.50127](https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50127).
9. Самоходская ЛМ, Игнатова ТМ, Абдуллаев СМ, Краснова ТН, Некрасова ТП, Мухин НА, Ткачук ВА. Прогностическое значение комбинации аллельных вариантов генов цитокинов и гемохроматоза у больных хроническим гепатитом С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007;17(2):50–6.
10. Huang H, Shiffman ML, Friedman S, Venkatesh R, Bzowej N, Abar OT, Rowland CM, Catanese JJ, Leong DU, Sninsky JJ, Layden TJ, Wright TL, White T, Cheung RC. A 7 gene signature identifies the risk of developing cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007;46(2):297–306. doi: [10.1002/hep.21695](https://doi.org/10.1002/hep.21695).
11. Семенова НА, Рязанцева НВ, Новицкий ВВ, Бычков ВА, Чечина ОЕ. Роль полиморфизма гена IL6-174C/G в развитии хронической HCV-инфекции. *Бюллетень сибирской медицины*. 2010;(5):93–6.
12. Romero-Gomez M, Eslam M, Ruiz A, Maraver M. Genes and hepatitis C: susceptibility, fibrosis progression and response to treatment. *Liver Int*. 2011;31(4):443–60. doi: [10.1111/j.1478-3231.2011.02449.x](https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02449.x).
13. Fontana RJ, Litman HJ, Dienstag JL, Bonkovsky HL, Su G, Sterling RK, Lok AS; HALT-C Trial Group. YKL-40 genetic polymorphisms and the risk of liver disease progression in patients with advanced fibrosis due to chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2012;32(4):665–74. doi: [10.1111/j.1478-3231.2011.02686.x](https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02686.x).
14. do O NT, Eurich D, Schmitz P, Schmeding M, Heidenhain C, Bahra M, Trautwein C, Neuhaus P, Neumann UP, Wasmuth HE. A 7-gene signature of the recipient predicts the progression of fibrosis after liver transplantation for hepatitis C virus infection. *Liver Transpl*. 2012;18(3):298–304. doi: [10.1002/lt.22475](https://doi.org/10.1002/lt.22475).
15. Щекотова АП, Кривцов АВ, Булатова ИА, Загородских ЕБ. Эндотелиальная дисфункция и полиморфизм гена эндотелиальной синтазы азота (NOS3) при хронических заболеваниях печени. *Современные проблемы науки и образования*. 2012;(2). [Электронный журнал]. Доступно на: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6047>.



16. Таратина ОВ, Краснова ТН, Самоходская ЛМ, Лопаткина ТН, Ткачук ВА, Мухин НА. Значение полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в прогрессировании фиброза печени у больных хроническим гепатитом С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(2):69–77.
17. Таратина ОВ, Краснова ТН, Самоходская ЛМ, Лопаткина ТН, Ткачук ВА, Мухин НА. Полиморфизм генов эндотелиальной дисфункции и скорость прогрессирования фиброза печени при хроническом гепатите С. *Терапевтический архив*. 2014;86(4):45–51.
18. King LY, Johnson KB, Zheng H, Wei L, Gudewicz T, Hoshida Y, Corey KE, Ajayi T, Ufere N, Baumert TF, Chan AT, Tanabe KK, Fuchs BC, Chung RT. Host genetics predict clinical deterioration in HCV-related cirrhosis. *PLoS One*. 2014;9(12):e114747. doi: 10.1371/journal.pone.0114747.
19. Самоходская ЛМ, Старостина ЕЕ, Яровая ЕБ, Краснова ТН, Мухин НА, Ткачук ВА, Садовничий ВА. Математическая модель прогноза скорости фиброза печени у больных с хроническим гепатитом С на основе комбинаций геномных маркеров. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015;70(6):651–61. doi: http://dx.doi.org/10.15690/vramn548.
20. Mueller JL, King LY, Johnson KB, Gao T, Nephew LD, Kothari D, Simpson MA, Zheng H, Wei L, Corey KE, Misraji J, Lee JH, Lin MV, Gogela NA, Fuchs BC, Tanabe KK, Gordon FD, Curry MP, Chung RT. Impact of EGF, IL28B, and PNP-LA3 polymorphisms on the outcome of allograft hepatitis C: a multicenter study. *Clin Transplant*. 2016;30(4):452–60. doi: 10.1111/ctr.12710.
21. Самоходская ЛМ, Балацкий АВ, Садекова ОН, Таратина ОВ, Колотвин АВ. Молекулярно-генетический анализ предрасположенности человека к мультифакторным заболеваниям. М.: Изд-во МГУ; 2011. 388 с.
22. Yee LJ. Host genetic determinants in hepatitis C virus infection. *Genes Immun*. 2004;5(4):237–45. doi: 10.1038/sj.gene.6364090.
23. Richardson MM, Powell EE, Barrie HD, Clouston AD, Purdie DM, Jonsson JR. A combination of genetic polymorphisms increases the risk of progressive disease in chronic hepatitis C. *J Med Genet*. 2005;42(7):e45. doi: 10.1136/jmg.2005.032557.
24. Pradat P, Trepo E, Potthoff A, Bakshi R, Young B, Trepo C, Lagier R, Moreno C, Lemmers A, Gustot T, Degre D, Adler M, Wedemeyer H. The cirrhosis risk score predicts liver fibrosis progression in patients with initially mild chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010;51(1):356–7. doi: 10.1002/hep.23223.
25. Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(2):195–206. doi: 10.1016/j.bpg.2011.02.005.
26. Таратина ОВ, Краснова ТН, Самоходская ЛМ, Сагинова ЕА, Мухин НА, Ткачук ВА. Роль структурного полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы и эндотелиальной дисфункции в прогрессировании фиброза печени при хроническом гепатите С. В: Варфоломеев СД, ред. *Постгеномные исследования и технологии*. М.: МАКС Пресс; 2011. с. 347–76.
27. Таратина ОВ, Самоходская ЛМ, Краснова ТН, Мухин НА. Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы и эндотелиальной дисфункции с формированием и тяжестью портальной гипертензии у больных хроническим гепатитом С. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(6):698–712. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-698-712.
28. Patin E, Kutalik Z, Guernon J, Bibert S, Nalpas B, Jouanguy E, Munteanu M, Bousquet L, Argiro L, Halfon P, Boland A, Müllhaupt B, Semela D, Dufour JF, Heim MH, Moradpour D, Cerny A, Malinverni R, Hirsch H, Martinetti G, Suppiah V, Stewart G, Booth DR, George J, Casanova JL, Bréchet C, Rice CM, Talal AH, Jacobson IM, Bourlière M, Theodorou I, Poynard T, Negro F, Pol S, Bochud PY, Abel L; Swiss Hepatitis C Cohort Study Group; International Hepatitis C Genetics Consortium; French ANRS HC EP 26 Genoscan Study Group. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1244–52.e1–12. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.097.
29. Marcolongo M, Young B, Dal Pero F, Fatovich G, Peraro L, Guido M, Sebastiani G, Palù G, Alberti A. A seven-gene signature (cirrhosis risk score) predicts liver fibrosis progression in patients with initially mild chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009;50(4):1038–44. doi: 10.1002/hep.23111.
30. De Minicis S, Brenner DA. NOX in liver fibrosis. *Arch Biochem Biophys*. 2007;462(2):266–72. doi: 10.1016/j.abb.2007.04.016.
31. Bataller R, Schwabe RF, Choi YH, Yang L, Paik YH, Lindquist J, Qian T, Schoonhoven R, Hagedorn CH, Lemasters JJ, Brenner DA. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis. *J Clin Invest*. 2003;112(9):1383–94. doi: 10.1172/JCI18212.
32. De Minicis S, Seki E, Oesterreicher C, Schnabl B, Schwabe RF, Brenner DA. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase mediates fibrotic and inflammatory effects of leptin on hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2008;48(6):2016–26. doi: 10.1002/hep.22560.
33. Lambeth JD. NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(3):181–9. doi: 10.1038/nri1312.
34. de Mochel NS, Seronello S, Wang SH, Ito C, Zheng JX, Liang TJ, Lambeth JD, Choi J. Hepatocyte NAD(P)H oxidases as an endogenous source of reactive oxygen species during hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2010;52(1):47–59. doi: 10.1002/hep.23671.
35. Dinauer MC, Pierce EA, Bruns GA, Curnutte JT, Orkin SH. Human neutrophil cytochrome b light chain (p22-phox). Gene structure, chromosomal location, and mutations in cytochrome-negative autosomal recessive chronic granulomatous disease. *J Clin Invest*. 1990;86(5):1729–37. doi: 10.1172/JCI114898.
36. Bataller R, Sancho-Bru P, Ginès P, Brenner DA. Liver fibrogenesis: a new role for the renin-angiotensin system. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7(9–10):1346–55. doi: 10.1089/ars.2005.7.1346.
37. Paizis G, Tikellis C, Cooper ME, Schembri JM, Lew RA, Smith AI, Shaw T, Warner FJ, Zuilli A, Burrell LM, Angus PW. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. *Gut*. 2005;54(12):1790–6. doi: 10.1136/gut.2004.062398.
38. Lubel JS, Herath CB, Burrell LM, Angus PW. Liver disease and the renin-angiotensin system: recent discoveries and clinical implications. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(9):1327–38. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05461.x.
39. Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(8):425–36. doi: 10.1038/nrgastro.2010.97.
40. Kanno K, Tazuma S, Chayama K. AT1A-deficient mice show less severe progression of liver fibrosis induced by CCl(4). *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;308(1):177–83. doi: https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)01357-3.
41. Wei HS, Li DG, Lu HM, Zhan YT, Wang ZR, Huang X, Zhang J, Cheng JL, Xu QF. Effects of AT1 receptor antagonist, losartan, on rat hepatic fibrosis induced by CCl(4). *World J Gastroenterol*. 2000;6(4):540–5. doi: 10.3748/wjg.v6.i4.540.
42. Yang L, Bataller R, Dulyx J, Coffman TM, Ginès P, Rippe RA, Brenner DA. Attenuated hepatic inflammation and fibrosis in angiotensin type 1a receptor deficient mice. *J Hepatol*. 2005;43(2):317–23. doi: 10.1016/j.jhep.2005.02.034.
43. Yoshiji H, Kuriyama S, Noguchi R, Yoshii J, Ikenaka Y, Yanase K, Namisaki T, Kitade M, Yamazaki M, Tsujinoue H, Fukui H. Combination of interferon-beta and angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, attenuates the murine liver fibrosis development. *Liver Int*. 2005;25(1):153–61. doi: 10.1111/j.1478-3231.2005.01038.x.
44. Terui Y, Saito T, Watanabe H, Togashi H, Kawata S, Kamada Y, Sakuta S. Effect of angiotensin receptor antagonist on liver fibrosis in early stages of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):1022. doi: 10.1053/jhep.2002.32679.



45. Rimola A, Londoño MC, Guevara G, Bru-guera M, Navasa M, Forns X, García-Retortillo M, García-Valdecasas JC, Rodes J. Beneficial effect of angiotensin-blocking agents on graft fibrosis in hepatitis C recurrence after liver transplan-tation. *Transplantation*. 2004;78(5):686–91. doi: 10.1097/01.TP.0000128913.09774.CE.
46. Yoshiji H, Noguchi R, Fukui H. Combined effect of an ACE inhibitor, perindopril, and interferon on liver fibrosis markers in patients with chron-ic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2005;40(2):215–6. doi: 10.1007/s00535-004-1523-6.
47. Yoshiji H, Noguchi R, Ikenaka Y, Kaji K, Aihara Y, Douhara A, Yamao J, Toyohara M, Mitoro A, Sawai M, Yoshida M, Morioka C, Fujimoto M, Uemura M, Fukui H. Combination of branched-chain amino acid and angiotensin-convert-ing enzyme inhibitor improves liver fibrosis progression in patients with cirrhosis. *Mol Med Rep*. 2012;5(2):539–44. doi: 10.3892/mmr.2011.676.
48. Corey KE, Shah N, Misdradi J, Abu Dayyeh BK, Zheng H, Bhan AK, Chung RT. The effect of angiotensin-blocking agents on liver fi-brosis in patients with hepatitis C. *Liver Int*. 2009;29(5):748–53. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.01973.x.
49. Abu Dayyeh BK, Yang M, Dienstag JL, Chung RT. The effects of angiotensin blocking agents on the progression of liver fibrosis in the HALT-C Trial cohort. *Dig Dis Sci*. 2011;56(2):564–8. doi: 10.1007/s10620-010-1507-8.
50. Bataller R, Sancho-Bru P, Ginès P, Lora JM, Al-Garawi A, Solé M, Colmenero J, Nicolás JM, Jiménez W, Weich N, Gutiérrez-Ramos JC, Arroyo V, Rodés J. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastro-entology*. 2003;125(1):117–25. doi: https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00695-4.
51. Jeunemaitre X. Genetics of the human renin an-giotensin system. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(6): 637–41. doi: 10.1007/s00109-008-0344-0.
52. Forrest EH, Thorburn D, Spence E, Oien KA, Inglis G, Smith CA, McCrudden EA, Fox R, Mills PR. Polymorphisms of the renin-angio-tensin system and the severity of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 2005;12(5):519–24. doi: 10.1111/j.1365-2893.2005.00630.x.
53. Codes L, Asselah T, Cazals-Hatem D, Tubach F, Vidaud D, Paraná R, Bedossa P, Valla D, Mar-cellin P. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy. *Gut*. 2007;56(3):390–5. doi: 10.1136/gut.2006.101931.
1. WHO. Global hepatitis report. Geneva: World Health Organization; 2017. 83 p. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>.
2. Guidelines for diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis C. Moscow; 2017. 69 p. Available from: <http://www.iaa-ff.ru/upload/iblock/6d9/6d96c71786128fcb695c11a-fea3338c.pdf>. Russian.
3. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural his-tory of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, META-VIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825–32. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07642-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07642-8).
4. Asselah T, Bièche I, Paradis V, Bedossa P, Vid-aud M, Marcellin P. Genetics, genomics, and proteomics: implications for the diagnosis and the treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis*. 2007;27(1):13–27. doi: 10.1055/s-2006-960168.
5. American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of Amer-ica. AASLD/IDSA Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Updated: July 6, 2016. Changes made September 16, 2016. Available from: <https://www.hcvguide-lines.org/>.
6. European Association for the Study of the Liv-er. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66(1):153–94. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.001.
7. Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, Clous-ton AD, Crawford DH, Shorthouse C, Pur-die DM, Jonsson JR. Host genetic factors influence disease progression in chronic hep-atitis C. *Hepatology*. 2000;31(4):828–33. doi: 10.1053/he.2000.6253.
8. Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic poly-morphisms and the progression of liver fibro-sis: a critical appraisal. *Hepatology*. 2003;37(3): 493–503. doi: 10.1053/jhep.2003.50127.
9. Samokhodskaya LM, Ignatova TM, Abdul-laev SM, Krasnova TN, Nekrasova TP, Mukh-in NA, Tkachuk VA. Prognostic value of com-bination of allelic variants of cytokine and hemochromatosis genes in patients with chronic hepatitis C. *Russian Journal of Gas-troenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2007;17(2):50–6. Russian.
10. Huang H, Shiffman ML, Friedman S, Ven-katesh R, Bzowej N, Abar OT, Rowland CM, Catanese JJ, Leong DU, Sninsky JJ, Layden TJ, Wright TL, White T, Cheung RC. A 7 gene sig-nature identifies the risk of developing cir-rhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007;46(2):297–306. doi: 10.1002/hep.21695.
11. Semyonova NA, Ryazantseva NV, Novitsky VV, Bychkov VA, Chechina OYe. Role of IL6-174C/G gene polymorphism in development of chron-ic HCV infection. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2010;(5):93–6. Russian.
12. Romero-Gomez M, Eslam M, Ruiz A, Maraver M. Genes and hepatitis C: susceptibility, fibrosis progression and response to treatment. *Liver Int*. 2011;31(4):443–60. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02449.x.
13. Fontana RJ, Litman HJ, Dienstag JL, Bonkovsky HL, Su G, Sterling RK, Lok AS; HALT-C Trial Group. YKL-40 genetic polymor-phisms and the risk of liver disease progres-sion in patients with advanced fibrosis due to chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2012;32(4):665–74. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02686.x.
14. do O NT, Eurich D, Schmitz P, Schmeding M, Heidenhain C, Baha M, Trautwein C, Neu-haus P, Neumann UP, Wasmuth HE. A 7-gene signature of the recipient predicts the pro-gression of fibrosis after liver transplantation for hepatitis C virus infection. *Liver Transpl*. 2012;18(3):298–304. doi: 10.1002/lt.22475.
15. Schekotova AP, Krivtsov AV, Bulatova IA, Za-gorodskikh EB. Endothelial dysfunction and polymorphism of endothelial nitric oxide syn-thase (NOS3) gene in chronic hepatic diseases. Modern problems of science and education. 2012;(2). Available from: <https://science-edu-cation.ru/ru/article/view?id=6047>. Russian.
16. Taratina OV, Krasnova TN, Samokhodskaya LM, Lopatkina TN, Tkachuk VA, Mukhin NA. Poly-morphism of renin-angiotensin system genes in progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Russian Journal of Gas-troenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(2):69–77. Russian.
17. Taratina OV, Krasnova TN, Samokhodskaya LM, Lopatkina TN, Tkachuk VA, Mukhin NA. Endo-thelial dysfunction gene polymorphisms and the rate of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Terapevticheskij arkhiv*. 2014;86(4):45–51. Rus-sian.
18. King LY, Johnson KB, Zheng H, Wei L, Gude-wicz T, Hoshida Y, Corey KE, Ajayi T, Ufere N, Baumert TF, Chan AT, Tanabe KK, Fuchs BC, Chung RT. Host genetics predict clinical deter-ioration in HCV-related cirrhosis. *PLoS One*. 2014;9(12):e114747. doi: 10.1371/journal.pone.0114747.
19. Samokhodskaya LM, Starostina EE, Yarova-ya EB, Krasnova TN, Mukhin NA, Tkachuk VA, Sadovnichy VA. Mathematic Model for Pre-diction of Liver Fibrosis Progression Rate in Patients with Chronic Hepatitis C Based on Combination of Genomic Markers. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(6):651–61. doi: 10.15690/vramn548.Russian.
20. Mueller JL, King LY, Johnson KB, Gao T, Neph-ew LD, Kothari D, Simpson MA, Zheng H,



- Wei L, Corey KE, Misdraji J, Lee JH, Lin MV, Gogela NA, Fuchs BC, Tanabe KK, Gordon FD, Curry MP, Chung RT. Impact of EGF, IL28B, and PNL3A3 polymorphisms on the outcome of allograft hepatitis C: a multicenter study. *Clin Transplant*. 2016;30(4):452–60. doi: 10.1111/ctr.12710.
21. Samokhodskaya LM, Balatskiy AV, Sadekova ON, Taratina OV, Kolotvin AV. Molecular-genetic analysis of a person's predisposition to multifactorial diseases. Moscow: Moscow University Press; 2011. 388 p. Russian.
22. Yee LJ. Host genetic determinants in hepatitis C virus infection. *Genes Immun*. 2004;5(4): 237–45. doi: 10.1038/sj.gene.6364090.
23. Richardson MM, Powell EE, Barrie HD, Clouston AD, Purdie DM, Jonsson JR. A combination of genetic polymorphisms increases the risk of progressive disease in chronic hepatitis C. *J Med Genet*. 2005;42(7):e45. doi: 10.1136/jmg.2005.032557.
24. Pradat P, Trepo E, Potthoff A, Bakshi R, Young B, Trepo C, Lagier R, Moreno C, Lemmers A, Gustot T, Degre D, Adler M, Wedemeyer H. The cirrhosis risk score predicts liver fibrosis progression in patients with initially mild chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010;51(1):356–7. doi: 10.1002/hep.23223.
25. Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(2):195–206. doi: 10.1016/j.bpg.2011.02.005.
26. Taratina OV, Krasnova TN, Samokhodskaya LM, Saginova EA, Mukhin NA, Tkachuk VA. The role of structural polymorphism of genes of the renin-angiotensin system and endothelial dysfunction in the liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. In: Varfolomeev SD, editor. *Post-genomic research and technologies: Monograph*. Moscow: MAKSPress; 2011. p. 347–76. Russian.
27. Taratina OV, Samokhodskaya LM, Krasnova TN, Mukhin NA. Association of gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and endothelial dysfunction with development and severity of portal hypertension in patients with chronic hepatitis C. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(6):698–712. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-698-712. Russian.
28. Patin E, Kutalik Z, Guergnon J, Bibert S, Nalpas B, Jouanguy E, Munteanu M, Bousquet L, Argiro L, Halfon P, Boland A, Müllhaupt B, Semela D, Dufour JF, Heim MH, Moradpour D, Cerny A, Malinverni R, Hirsch H, Martinetti G, Suppiah V, Stewart G, Booth DR, George J, Casanova JL, Bréchet C, Rice CM, Talal AH, Jacobson IM, Bourlière M, Theodorou I, Poynard T, Negro F, Pol S, Bochud PY, Abel L; Swiss Hepatitis C Cohort Study Group; International Hepatitis C Genetics Consortium; French ANRS HC EP 26 Genoscan Study Group. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1244–52.e1–12. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.097.
29. Marcolongo M, Young B, Dal Pero F, Fatovich G, Peraro L, Guido M, Sebastiani G, Palù G, Alberti A. A seven-gene signature (cirrhosis risk score) predicts liver fibrosis progression in patients with initially mild chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009;50(4):1038–44. doi: 10.1002/hep.23111.
30. De Minicis S, Brenner DA. NOX in liver fibrosis. *Arch Biochem Biophys*. 2007;462(2):266–72. doi: 10.1016/j.abb.2007.04.016.
31. Bataller R, Schwabe RF, Choi YH, Yang L, Paik YH, Lindquist J, Qian T, Schoonhoven R, Hagedorn CH, Lemasters JJ, Brenner DA. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis. *J Clin Invest*. 2003;112(9):1383–94. doi: 10.1172/JCI18212.
32. De Minicis S, Seki E, Oesterreicher C, Schnabl B, Schwabe RF, Brenner DA. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase mediates fibrotic and inflammatory effects of leptin on hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2008;48(6):2016–26. doi: 10.1002/hep.22560.
33. Lambeth JD. NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(3): 181–9. doi: 10.1038/nri1312.
34. de Mochel NS, Seronello S, Wang SH, Ito C, Zheng JX, Liang TJ, Lambeth JD, Choi J. Hepatocyte NAD(P)H oxidases as an endogenous source of reactive oxygen species during hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2010;52(1): 47–59. doi: 10.1002/hep.23671.
35. Dinauer MC, Pierce EA, Bruns GA, Curnutte JT, Orkin SH. Human neutrophil cytochrome b light chain (p22-phox). Gene structure, chromosomal location, and mutations in cytochrome-negative autosomal recessive chronic granulomatous disease. *J Clin Invest*. 1990;86(5):1729–37. doi: 10.1172/JCI114898.
36. Bataller R, Sancho-Bru P, Ginès P, Brenner DA. Liver fibrogenesis: a new role for the renin-angiotensin system. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7(9–10):1346–55. doi: 10.1089/ars.2005.7.1346.
37. Paizis G, Tikellis C, Cooper ME, Schembri JM, Lew RA, Smith AI, Shaw T, Warner FJ, Zuilli A, Burrell LM, Angus PW. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. *Gut*. 2005;54(12):1790–6. doi: 10.1136/gut.2004.062398.
38. Lubel JS, Herath CB, Burrell LM, Angus PW. Liver disease and the renin-angiotensin system: recent discoveries and clinical implications. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(9):1327–38. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05461.x.
39. Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(8):425–36. doi: 10.1038/nrgastro.2010.97.
40. Kanno K, Tazuma S, Chayama K. AT1A-deficient mice show less severe progression of liver fibrosis induced by CCl(4). *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;308(1):177–83. doi: https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)01357-3.
41. Wei HS, Li DG, Lu HM, Zhan YT, Wang ZR, Huang X, Zhang J, Cheng JL, Xu QF. Effects of AT1 receptor antagonist, losartan, on rat hepatic fibrosis induced by CCl(4). *World J Gastroenterol*. 2000;6(4):540–5. doi: 10.3748/wjg.v6.i4.540.
42. Yang L, Bataller R, Dulyx J, Coffman TM, Ginès P, Rippe RA, Brenner DA. Attenuated hepatic inflammation and fibrosis in angiotensin type 1a receptor deficient mice. *J Hepatol*. 2005;43(2):317–23. doi: 10.1016/j.jhep.2005.02.034.
43. Yoshiji H, Kuriyama S, Noguchi R, Yoshii J, Ikenaka Y, Yanase K, Namisaki T, Kitade M, Yamazaki M, Tsujinoue H, Fukui H. Combination of interferon-beta and angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, attenuates the murine liver fibrosis development. *Liver Int*. 2005;25(1):153–61. doi: 10.1111/j.1478-3231.2005.01038.x.
44. Terui Y, Saito T, Watanabe H, Togashi H, Kawata S, Kamada Y, Sakuta S. Effect of angiotensin receptor antagonist on liver fibrosis in early stages of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):1022. doi: 10.1053/jhep.2002.32679.
45. Rimola A, Londoño MC, Guevara G, Bruguera M, Navasa M, Forns X, García-Retortillo M, García-Valdecasas JC, Rodes J. Beneficial effect of angiotensin-blocking agents on graft fibrosis in hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Transplantation*. 2004;78(5):686–91. doi: 10.1097/01.TP.0000128913.09774.CE.
46. Yoshiji H, Noguchi R, Fukui H. Combined effect of an ACE inhibitor, perindopril, and interferon on liver fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2005;40(2):215–6. doi: 10.1007/s00535-004-1523-6.
47. Yoshiji H, Noguchi R, Ikenaka Y, Kaji K, Aihara Y, Douhara A, Yamao J, Toyohara M, Mito A, Sawai M, Yoshida M, Morioka C, Fujimoto M, Uemura M, Fukui H. Combination of branched-chain amino acid and angiotensin-converting enzyme inhibitor improves liver fibrosis progression in patients with cirrhosis. *Mol Med Rep*. 2012;5(2):539–44. doi: 10.3892/mmr.2011.676.
48. Corey KE, Shah N, Misdraji J, Abu Dayyeh BK, Zheng H, Bhan AK, Chung RT. The effect of angiotensin-blocking agents on liver fibrosis in patients with hepatitis C. *Liver Int*. 2009;29(5):748–53. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.01973.x.
49. Abu Dayyeh BK, Yang M, Dienstag JL, Chung RT. The effects of angiotensin blocking agents on the progression of liver fibrosis in the HALT-C Trial cohort. *Dig Dis Sci*. 2011;56(2):564–8. doi: 10.1007/s10620-010-1507-8.



50. Bataller R, Sancho-Bru P, Ginès P, Lora JM, Al-Garawi A, Solé M, Colmenero J, Nicolás JM, Jiménez W, Weich N, Gutiérrez-Ramos JC, Arroyo V, Rodés J. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology*. 2003;125(1):117–25. doi: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)00695-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00695-4).

51. Jeunemaitre X. Genetics of the human renin-angiotensin system. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(6):637–41. doi: [10.1007/s00109-008-0344-0](https://doi.org/10.1007/s00109-008-0344-0).

52. Forrest EH, Thorburn D, Spence E, Oien KA, Inglis G, Smith CA, McCrudden EA, Fox R, Mills PR. Polymorphisms of the renin-angiotensin system and the severity of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral*

Hepat. 2005;12(5):519–24. doi: [10.1111/j.1365-2893.2005.00630.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2005.00630.x).

53. Codes L, Asselah T, Cazals-Hatem D, Tubach F, Vidaud D, Parana R, Bedossa P, Valla D, Marcellin P. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy. *Gut*. 2007;56(3):390–5. doi: [10.1136/gut.2006.101931](https://doi.org/10.1136/gut.2006.101931).

Predicting the rate of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection based on the combination of genetic and environmental factors

Taratina O.V.¹ • Samokhodskaja L.M.² • Krasnova T.N.² • Mukhin N.A.²

Rationale: Search for predictors of aggressive course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in individual patients, including genetic studies, is considered to be a major urgent goal. High rates of fibrosis progression in chronic HCV infection is associated with several gene polymorphisms coding for the components of renin-angiotensin system and involved in the formation of endothelial dysfunction and oxidative stress. **Aim:** To develop a predictive model to assess the probability of rapid fibrosis progression in patients with chronic HCV infection based on the combination of the known genetic markers, clinical and demographic parameters. **Materials and methods:** One hundred and nine patients with chronic HCV infection (79 women and 30 men) of known duration and liver fibrosis were categorized into the groups with “rapid fibrosis” (n=54, the rate of fibrosis progression ≥ 0.13 fibrosis units/year) and with “slow fibrosis” (n=55, the rate of progression < 0.13 fibrosis units/year). Polymorphisms of the studied genes were assessed by molecular genetic assays. Multivariate analysis of the influence of combination of genetic variants, as well as of the interaction of genetic, clinical and demographic factors on the rate of fibrosis progression in the patients with chronic HCV infection was performed by logistic regression method. **Results:** The rapid rate of fibrosis progression was significantly associated with patient's age at the time of infection (Wald statistics 14.955; p=0.00011), male gender (Wald statistics 6.787; p=0.00918), (-6)AA genotype of the AGT gene carriage (Wald statistics

6.512; p=0.01072), 242TT-genotype of the CYBA gene (Wald statistics 4.347; p=0.03708), and 235MT genotype of the AGT gene (Wald statistics 4.306; p=0.03799). The model to predict the probability of rapid fibrosis progression in individuals with chronic HCV infection included the above mentioned factors; its use was demonstrated with two clinical cases. **Conclusion:** The analysis of the AGT gene (M235T and G-6A loci) and the CYBA gene (C242T locus) polymorphisms are relevant to identify patients at risk of rapid liver fibrosis progression. In this case, 242TT genotype of the CYBA gene and (-6)AA and 235MT genotypes of the AGT gene are considered unfavorable. To refine the prognosis, it is necessary to take into account demographic parameters (gender and age at the moment of infection contraction), because male gender and older age of getting the infection would increase the probability of rapidly progressive of hepatitis C.

Key words: chronic hepatitis C virus infection, liver fibrosis, gene polymorphism

For citation: Taratina OV, Samokhodskaja LM, Krasnova TN, Mukhin NA. Predicting the rate of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection based on the combination of genetic and environmental factors. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(5):392–407. doi: [10.18786/2072-0505-2017-45-5-392-407](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-5-392-407).

Received 12 July 2017; Accepted 1 August 2017

Taratina Olesya V. – MD, PhD, Research Fellow, Department of Gastroenterology; Associate Professor, Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty¹
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 245 66 59.
E-mail: taratina.o@gmail.com

Samokhodskaja Larisa M. – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Diagnostic Laboratory, Medical Research and Educational Center²

Krasnova Tatiana N. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine²

Mukhin Nikolay A. – MD, PhD, Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine²

Funding

The study was performed under the project # 14-50-00029 of the Russian Research Foundation.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskiy Gory, Moscow, 119991, Russian Federation