

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

МАЛОВ Сергей Игоревич

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
БИОМАРКЕРОВ ПРИ ГЕПАТИТЕ С И АССОЦИИРОВАННЫХ
С НИМ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

3.1.22 – Инфекционные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Ющук Николай Дмитриевич

Иркутск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	20
1.1 Реализация стратегии элиминации гепатита С в Российской Федерации и риски прогрессирования заболеваний печени после успешной эрадикации вируса	20
1.2 Клиническое значение однонуклеотидных полиморфизмов генов иммунного ответа при вирусных гепатитах	28
1.3 Перспективы использования биомаркеров при вирусных гепатитах и гепатоцеллюлярной карциноме	38
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
2.1 Общая характеристика обследуемых больных	51
2.2 Характеристика больных острым, хроническим гепатитом С и пациентов со спонтанным клиренсом вируса	53
2.3 Характеристика больных гепатоцеллюлярной карциномой, ассоциированной с гепатитом С	55
2.4 Методы исследования	56
2.4.1 Рутинные методы лабораторной диагностики	56
2.4.2 Определение однонуклеотидных полиморфизмов генов	56
2.4.3 Определение онкомаркеров в сыворотке крови иммуноферментным и хемилюминесцентным анализами	63
2.4.4 Определение уровня экспрессии miR-122 в плазме крови методом ПЦР-РВ	64
2.5 Постановка эксперимента на крысах по моделированию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы	65
2.6 Методы статистической обработки материала	67

ГЛАВА 3 ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С И ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С HCV-ИНФЕКЦИЕЙ	70
3.1 Сравнительная клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита С у представителей различных этнических групп.....	70
3.2 Сравнительная клинико-лабораторная характеристика гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с гепатитом С, у представителей исследуемых этнических групп.....	73
3.3 Частота спонтанного клиренса вируса гепатита С у представителей исследуемых этнических групп, проживающих на территории Северо- Восточной Азии.....	76
ГЛАВА 4 ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ГЕПАТИТА С В ИССЛЕДУЕМЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ	78
4.1 Распространенность однонуклеотидных полиморфизмов генов, участвующих в реакциях врожденного иммунитета, регуляции обмена веществ, клеточной дифференцировке и пролиферации, в популяции здоровых лиц в исследуемых этнических группах.....	78
4.2 Анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов со спонтанным клиренсом вируса гепатита С у представителей исследуемых этнических групп	79
4.3 Анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов с хроническим гепатитом С у представителей исследуемых этнических групп.....	83
4.4 Анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническим гепатитом С в исследуемых этнических группах	87
ГЛАВА 5 ФАКТОРЫ РИСКА И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ С ПОСЛЕ УСПЕШНОЙ ЭЛИМИНАЦИИ ВИРУСА ...	91

5.1 Анализ внешних факторов риска прогрессирования фиброза печени у больных гепатитом С с устойчивым вирусологическим ответом на противовирусную терапию	92
5.2 Анализ ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов иммунного ответа и генов, картированных на X-хромосоме, со скоростью прогрессирования фиброза печени.....	94
ГЛАВА 6 ИССЛЕДОВАНИЕ СЫВОРОТОЧНОЙ МИКРО-РНК	122
ПРИ ГЕПАТИТЕ С И АССОЦИИРОВАННОЙ С НИМ	
ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ	103
ГЛАВА 7 ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ	
ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ	
ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ	
КАРЦИНОМЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ГЕПАТИТОМ С.....	110
7.1 Поиск эффективных сывороточных онкомаркеров для ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с гепатитом С	110
7.2 Клинико-экспериментальная оценка диагностической значимости некоторых онкомаркеров на ранней стадии развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных гепатитом С.....	114
7.3 Применение комбинации сывороточных онкомаркеров для прогнозирования гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с гепатитом С	117
7.4 Разработка диагностической шкалы оценки риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническим гепатитом С.....	128
ОБСУЖДЕНИЕ	137
ВЫВОДЫ	162
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	164
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	165
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	166
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	170
ПРИЛОЖЕНИЕ А	214
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	215

ПРИЛОЖЕНИЕ В	222
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	229
ПРИЛОЖЕНИЕ Д	236
ПРИЛОЖЕНИЕ Е.....	243
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж.....	244
ПРИЛОЖЕНИЕ З	245

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Успехи в лечении гепатита С (ГС) препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) позволили Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сформулировать концепцию элиминации этого заболевания к 2030 г. [133]. По экспертным оценкам, обеспечение нуждающихся в лечении пациентов ПППД в Европе и Северной Америке позволило снизить общее количество больных со 150 до 71 млн человек [134]. Однако в странах Азиатско-Тихоокеанского региона ситуация улучшилась незначительно. Не является исключением территория Северо-Восточной Азии, в том числе Азиатская часть России и Монголия. Предполагается, что в развивающихся странах с ограниченными финансовыми ресурсами показатели заболеваемости ГС в обозримом будущем останутся на высоком уровне [39, 74]. Соответственно, через 15–30 лет в этих странах следует ожидать рост числа случаев заболеваний, ассоциированных с вирусом гепатита С (HCV, hepatitis C virus) [266].

Серьезную проблему для здравоохранения всех стран представляет рост заболеваемости циррозом печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) [25]. По мере прогрессирования фиброза печени (ФП) риск развития ГЦК увеличивается с 2,1 до 7,8 % [80]. Ежегодно в мире регистрируется около 700 тысяч заболеваний ГЦК, из которых 40 % ассоциированы с HCV [15, 170, 199]. По распространенности среди онкологических заболеваний рак печени занимает 5-е место [70, 199], а среди причин смертности онкологических больных в последние годы ГЦК переместилась с 3-го на 2-е место [106, 268]. ГЦК у мужчин встречается в 3 раза чаще, чем у женщин [113, 199, 268]. В определенном смысле неожиданностью стало установление факта прогрессирования ФП и сохранения риска развития ГЦК у больных хроническим гепатитом С (ХГС) даже после достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) на противовирусную терапию [196, 268].

Существуют значительные отличия в распространенности рака печени у представителей различных рас. Монголоиды болеют в 2 раза чаще, чем негроиды, а латиноамериканцы – в 2 раза чаще, чем белые американцы [91]. Помимо внешних факторов риска, к которым относятся вирусные гепатиты, алкогольный и неалкогольный стеатогепатит, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, большое значение в провокации ГЦК имеет индивидуальная генетическая предрасположенность к развитию заболевания. Описано несколько мутаций и однонуклеотидных замен в различных генах, в той или иной степени ассоциированных с повышенным риском развития ГЦК [102, 103, 229, 288]. Однако до настоящего времени не выявлено генетического маркера, обладающего свойствами высокодостоверного предиктора ГЦК, универсального для обоих полов, различных рас и этнических групп.

Особое внимание уделяется поиску биомаркеров ГЦК, которые позволили бы с высокой степенью вероятности диагностировать наличие опухоли на ранних стадиях, когда инструментальные методы еще малоэффективны [119, 297]. Ранняя диагностика способствует увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов [1, 107]. В Российской Федерации (РФ) более половины больных ГЦК выявляются на IV стадии болезни, поэтому в течение года с момента установления диагноза умирают 70–80 % больных [1]. В то же время в некоторых развитых странах благодаря программам скрининга ГЦК выявляется на ранней стадии в 20–60 % случаев, когда еще возможно проведение радикального хирургического лечения [1, 313]. В случае ранней диагностики и проведения соответствующего лечения 5-летняя выживаемость достигает 70 % [323].

Известно, что у части больных после инфицирования HCV возможно спонтанное выздоровление [16, 116, 167]. Предрасположенность к спонтанному клиренсу (СК) вируса детерминирована генетически и значительно варьирует у представителей различных этнических групп [16, 282, 317]. Так, по данным S. Seo et al. (2020), спонтанное выздоровление реже происходит у лиц мужского пола по сравнению с женщинами и у афроамериканцев по сравнению с европеоидами [282].

Однако молекулярно-генетические механизмы, определяющие этнические и гендерные особенности ГС, до настоящего времени не выяснены.

Как правило, влияние генетических факторов реализуется через функциональные и структурные гены, кодирующие реакции врожденного и приобретенного иммунитета, воспаления, регенерации, канцерогенеза [90, 176]. В этом направлении активно изучается роль однонуклеотидных полиморфизмов генов (SNP, single-nucleotide polymorphism), кодирующих синтез цитокинов, интерферонов и адаптерных молекул врожденного иммунитета [52, 117, 204]. Открытие в 2002 г. кластера микроРНК стало событием в гепатологии в связи с патогенетическим значением miR-122 при ГС [180]. Участие miR-122 в жизненном цикле HCV не оставляет сомнений в перспективности использования ее количественного определения в крови для диагностических целей [224, 316]. Представляется важным сравнительный анализ уровня miR-122 при ГС на различных этапах развития инфекционного процесса: от острой инфекции через стадию хронического течения к развитию ЦП и ГЦК.

При анализе половых особенностей ГС и его исходов необходимо учитывать, что у мужчин гены, расположенные на X-хромосоме, наиболее подвержены влиянию SNP на функции противовирусного иммунитета и онкологического контроля по причине отсутствия второго аллеля.

Исходя из вышеперечисленного, поиск биомаркеров прогноза характера течения, скорости развития ФП, риска развития ГЦК при гепатите С и оценка их патогенетического значения приобретает особую актуальность.

Степень разработанности темы исследования

Поиск биомаркеров различных заболеваний лежит в основе превентивной персонализированной медицины. Это особенно актуально для заболеваний мультифакториальной природы, к которым относятся ГС и патологические состояния, ассоциированные с HCV-инфекцией. На сегодняшний день исследования осуществляются в трех принципиальных направлениях: поиск белковых маркеров (протеомика); поиск нуклеиновых кислот и их полиморфизмов

(геномика); определение метаболитов обмена веществ в крови и моче (метаболомика) [281, 295, 320, 358]. Среди общего массива работ существенную долю занимают исследования SNP, свободно циркулирующих дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК), эндосомальных рибонуклеиновых кислот (РНК) и их значения в патогенезе различных заболеваний [143, 150, 188].

Широкомасштабные исследования в рамках проекта «1000 геномов» обошли стороной регионы Северо-Восточной Азии [66], хотя именно здесь сосредоточено более 50 % всех HCV-инфицированных на земном шаре людей [273], а кумулятивный прирост случаев ХГС опережает количество больных, получающих ПППД. Как показывают многочисленные исследования, исход болезни во многом определяется влиянием внешних факторов, включая коморбидные состояния, и генетическим портретом больного [85, 177]. Территория Северо-Восточной Азии населена представителями различных этнических групп, существенно отличающихся на уровне вариабельных сайтов генов иммунного ответа. Однако молекулярно-генетические механизмы, определяющие этнические особенности течения и исходы ГС, остаются малоизученными. Описано множество мутаций и однонуклеотидных замен в различных генах, в той или иной степени ассоциированных с ЦП и ГЦК [2, 36, 45, 52, 102, 229, 269]. Вместе с тем недостаточно внимания уделяется специфике этих заболеваний в свете этиологической связи с HCV, в том числе на фоне эффективной элиминации вируса. До настоящего времени не выявлен генетический маркер, обладающий свойствами высокодостоверного предиктора прогрессирования ФП и развития ГЦК, универсального для обоих полов и различных этнических групп.

Цель работы

На основании исследования клинико-патогенетического и прогностического значения биомаркеров при гепатите С усовершенствовать прогнозирование течения и исхода HCV-инфекции и оптимизировать тактику ведения больных в условиях применения препаратов прямого противовирусного действия на примере этнических групп Северо-Восточной Азии.

Задачи:

1. Дать клинико-лабораторную характеристику хронического течения гепатита С и гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с вирусом гепатита С, у представителей этнических групп, проживающих на территории Северо-Восточной Азии.
2. Определить распространенность некоторых однонуклеотидных полиморфизмов в варибельных сайтах генов, участвующих в реакциях врожденного иммунитета, регуляции обмена веществ, клеточной дифференцировке и пролиферации в популяции здоровых лиц.
3. Установить частоту спонтанной элиминации вируса гепатита С в исследуемых этнических группах. Определить генетические предикторы, влияющие на течение и исход гепатита С, в разрезе половой и этнической принадлежности.
4. Изучить факторы риска и генетические предикторы прогрессирования фиброза печени и развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническим гепатитом С после успешной элиминации вируса.
5. Определить патогенетическое и прогностическое значение miR-122 при остром и хроническом течении гепатита С и ассоциированной с ним гепатоцеллюлярной карциноме.
6. По совокупности диагностических характеристик определить наиболее эффективные сывороточные онкомаркеры, проверить в эксперименте возможность их использования для ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы и разработать алгоритм прогнозирования развития рака печени у больных хроническим гепатитом С после достижения устойчивого вирусологического ответа.
7. Разработать научно обоснованные рекомендации по применению биомаркеров в персонализированном ведении больных гепатитом С и прогнозировании гепатоцеллюлярной карциномы.

Научная новизна

В разрезе этнических групп дана клинико-эпидемиологическая характеристика ХГС и ГЦК, ассоциированной с HCV. Выявлены модифицируемые факторы риска прогрессирования ФП, которые включают в себя сахарный диабет 2 типа и избыточный вес. Прогрессирование ФП у больных с сопутствующим сахарным диабетом наблюдается почти в 3 раза чаще, чем у больных без диабета, что дает основание отнести диабет к факторам риска. Установлено, что из лабораторных предикторов в прогнозе ФП доказательное значение имеют активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и уровень остеопонтинина (OPN) в крови на момент начала терапии. Выявлены общие, независимые от этнической принадлежности, закономерности развития ГЦК, ассоциированной с HCV: возраст старше 60 лет, преобладание представителей мужского пола, развитие преимущественно на фоне ЦП, редкая диагностика ГЦК на ранней стадии болезни (менее 10%).

Впервые проведено комплексное исследование клинико-патогенетического и прогностического значения биомаркеров при гепатите С, циррозе печени и ГЦК, ассоциированной с HCV, в этнических группах европеоидов, монголоидов и тюркоязычного населения Северо-Восточной Азии. Установлено, что частота встречаемости генотипов и аллелей SNP генов, участвующих в патогенезе гепатита С существенно отличается среди представителей русских, монголов и якутов. Выявлены новые SNP группы генов интерферона (*IFN*), Toll-подобных рецепторов (*TLR*, Toll-like receptors), ассоциированные со СК HCV. Rs13126816 *TLR3* универсален и применим для прогноза спонтанного клиренса HCV во всех исследуемых этнических группах, остальные имеют определенную гендерную и этническую избирательность. В этнической группе русских выявлен SNP rs11077 гена экспортина-5 (*XPO5*) AA-генотип которого может использоваться с прогностической целью развития ГЦК у представителей обоих полов (OR = 2,37). В этнической группе якутов мужского пола обнаружен SNP в локусе rs2267531 гена глипикана-3 (*GPC3*) С-аллель которого ассоциирована с повышенным риском развития ГЦК у больных ХГС (OR = 2,58). В рецессивной модели наследования

обнаружено, что прогрессирование ФП у европеоидов ассоциировано с носительством минорного АА-генотипа rs4812829 гена ядерного фактора гепатоцитов 4а (*HNF4a*). Расчетные показатели вероятности прогресса ФП у носителей этого полиморфизма в 3 раза выше, чем у носителей других аллельных вариантов.

Установлено, что определение относительного уровня miR-122 в крови отражает степень цитолиза гепатоцитов и может служить критерием тяжести течения гепатита. Кроме этого, получены данные, подтверждающие возможность использования показателей экспрессии miR-122 для оценки прогнозирования скорости ФП. Показано, что развитие ГЦК сопровождается более выраженным, чем при ЦП угнетением экспрессии miR-122, что делает этот маркер перспективным в качестве предиктора прогресса ФП и развития ГЦК.

По данным эксперимента и клинических наблюдений установлена комбинация сывороточных онкомаркеров, включающая альфа-фетопротеин (AFP), OPN и GPC3, показавшая высокую эффективность для прогнозирования ГЦК, ассоциированной с HCV, на ранней стадии болезни. При таком подходе у больных на ранней стадии ГЦК (I-IIIА по по международной классификации стадий злокачественных новообразований (TNM)) чувствительность метода составляет 89,1%, специфичность – 90,9%, диагностическая точность – 90,0%.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследований дополняют представления о патогенезе гепатита С и ассоциированных с ним заболеваний и могут быть использованы в учебном процессе при подготовке специалистов по программам медицинского образования уровня специалитета, ординатуры и дополнительного профессионального образования. На основании полученных данных сформулирована гипотеза о взаимосвязи между полиморфизмом гена экспортина *XPO5*, нарушением транспорта премикроРНК-122 из ядра в цитоплазму гепатоцита и повышенным риском развития ГЦК у больных ХГС после успешной элиминации вируса.

В результате анализа вариабельных сайтов генов иммунного ответа в этнических группах европеоидов, монголоидов и тюркоязычного населения Северо-Восточной Азии предложены маркеры для прогнозирования СК (rs12979860 и rs8099917 *IFNL3*; rs368234815 *IFNL4*; rs13126816 *TLR3*, rs179008 *TLR7*), прогрессирования ФП (rs4812829 *HNF4a*) и развития ГЦК (rs11077 *XPO5*; rs2267531 гена *GPC3*). Использование протеомных и геномных маркеров позволяет применять персонализированную траекторию наблюдения за больными ХГС.

Усовершенствован способ определения генотипа человека, связанного с ацетилированием ксенобиотиков (Патент РФ № 2756203).

Разработаны рекомендации по прогнозированию риска развития и ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы у больных вирусными гепатитами, (Регистрационный номер рецензии Министерства науки и высшего образования 652/05.03-18 от 30 ноября 2020 года), которые рекомендованы Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия. Разработана методика персонализированного прогноза развития ГЦК, ассоциированной с HCV, путем определения биомаркеров в сыворотке крови пациента. Методика устанавливает порядок выполнения анализов на выявление AFP, OPN и GPC3 в крови больных вирусными гепатитами и трактовку полученных результатов (Патент РФ № 2749117).

На основании полученного патента РФ №2723891 «Способ определения риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническим гепатитом С» разработана и осуществлена государственная регистрация программы для ЭВМ № 2021611780 «Расчет риска развития гепатоцеллюлярной карциномы».

Разработанные подходы могут быть использованы при диспансеризации населения в работе амбулаторно-поликлинической сети учреждений здравоохранения, инфекционных больниц и отделений.

Основным потребителем результатов диссертационной работы является система здравоохранения, а именно медицинские учреждения инфекционного и онкологического профиля.

Методология работы и методы исследования

По типу построения и дизайну научного исследования настоящая диссертационная работа относится к категории нерандомизированного открытого исследования с использованием эпидемиологических, клинико-лабораторных и статистических данных. Раздел работы, касающийся установления роли SNP генов, выполнен как ретроспективное исследование по типу «случай-контроль» с определением вероятности развития события (отношение шансов). Исследование выполнено в два этапа. Первый этап включал сбор биоматериала, анализ медицинской документации и проведение лабораторных исследований SNP, miR-122, белковых онкомаркеров, построение генетических моделей. Кроме этого, с целью детализации предварительных клинических данных выполнен эксперимент на лабораторных животных по идентификации эффективных онкомаркеров ГЦК на ранних этапах развития опухоли. На втором этапе была осуществлена всесторонняя статистическая обработка результатов с использованием статистического пакета программ генетического анализа, экспрессии miR-122, ROC-анализа. Предметом исследования явилось изучение биомаркеров при ГС и ассоциированных с ним фиброзе, ЦП и ГЦК.

Положения, выносимые на защиту

1. Клинические проявления хронического гепатита С и гепатоцеллюлярной карциномы не имеют принципиальных отличий в этнических группах европеоидов, монголоидов и тюркоязычного населения Северо-Восточной Азии. Частота спонтанного клиренса вируса гепатита С зависит от этнической принадлежности индивидуума. Шансы спонтанного клиренса вируса среди монголов в 1,97 раза выше, чем в этнической группе русских, что обусловлено отличиями в распространенности благоприятных генотипов генов, связанных с реакциями врожденного иммунитета.

2. Риск прогрессирования фиброза печени и развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных гепатитом С после успешной элиминации вируса обусловлен сочетанием как генетических, так и модифицируемых внешних

факторов, что позволяет отнести эти патологические состояния к мультифакториальным заболеваниям. Выявлены универсальные и характерные для отдельных этнических групп генетические маркеры, ассоциированные со спонтанным клиренсом вируса гепатита С, развитием гепатоцеллюлярной карциномы и прогрессированием фиброза печени после успешной элиминации вируса.

3. Уровень экспрессии miR-122, исследуемый в динамике, является лабораторным критерием тяжести течения острого гепатита С, предиктором прогрессирования фиброза печени у больных хроническим гепатитом С и характеризует степень риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

4. Комбинированное определение альфа-фетопротеина, остеопонтинина и глипикана-3 в крови больных хроническим гепатитом С обладает наибольшим набором диагностических преимуществ и позволяет прогнозировать риск развития гепатоцеллюлярной карциномы на ранней стадии с уровнем эффективности по данным ROC-анализа – 0,87 (AUC).

Личный вклад автора

Автором проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы, организован сбор биологического материала в исследуемых регионах России и Монголии, осуществлено планирование и проведение исследований, сформулированы цель и задачи, разработан дизайн, обеспечено ведение клинко-лабораторных информационных карт. Автор лично проводил клинический осмотр пациентов, осуществлял эластографию печени, анализировал клинические данные, обобщил и статистически обработал полученные результаты, сформулировал выводы, готовил публикации и практические рекомендации.

Внедрение в практику

Рекомендации по прогнозированию риска развития и ранней диагностики ГЦК и методика персонализированного прогноза развития ГЦК у больных вирусными гепатитами путем определения сывороточных онкомаркеров внедрены в практическую работу Иркутской областной инфекционной клинической

больницы, Иркутском областном онкологическом диспансере, Якутской городской клинической больнице, республиканской клинической инфекционной больницы (Республика Бурятия).

Методика персонализированного прогноза развития ГЦК и калькулятор оценки риска развития печеночно-клеточного рака на основе IBM-PC – совместимых ПК и Android представлены на VII Ежегодной национальной выставке «ВУЗПРОМЭКСПО-2020» (Москва). Для пользователей программа представлена в открытом доступе в «Google play» [https://play.google.com/store/apps/details?id=ru.geekbase.carcinomacalc&hl=en_US&gl=US].

На региональном уровне разработаны методические рекомендации «Улучшение качества вторичной профилактики развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническим гепатитом С и специализированной медицинской помощи больным гепатоцеллюлярным раком на территории Иркутской области». По итогам внедрения результатов исследования в практическое здравоохранение автор диссертации отмечен дипломом лауреата областного конкурса в сфере науки и техники 2021 года в номинации «За значительный вклад в решение социально-экономических проблем Иркутской области» за работу «Оптимизация мероприятий по оказанию медицинской помощи населению Иркутской области при ВИЧ-инфекции, туберкулезе и парентеральных вирусных гепатитах».

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов обусловлена тщательным подбором групп сравнения, репрезентативностью выборок, применением адекватных задачам методов статистического анализа.

Материалы диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий с обучающимися на кафедрах инфекционных болезней

и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России и ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедре туберкулеза и инфекционных болезней Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедре инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова».

Результаты исследований по теме диссертации доложены и обсуждены на следующих научно-практических мероприятиях: научно-практическая конференция «Хронические вирусные гепатиты: достижения и перспективы». (Улан-Удэ, 20 сентября 2019 г.); XII Всероссийская конференция «Вирусные гепатиты – достижения и новые перспективы» (Москва, 19–20 сентября 2019 г.); Международный симпозиум «Современные технологии в диагностике и лечении гепатоцеллюлярной карциномы» (Иркутск, 2 октября 2019 г.); XI Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням с международным участием Москва, 1–3 апреля 2019 г.); VI конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 20–21 мая 2020 г.); Первый конгресс инфекционистов Сибирского федерального округа (Новосибирск, 8–октября 2020 г.); Международная конференция APASL (о. Бали, Индонезия, 4–марта 2020 г.); VIII Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 26–29 октября 2021 г.); XIII Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, 24–26 мая 2021 г.); XIV Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, 28–30 марта 2022 г.); XXXI Ежегодная конференция Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL) (Сеул, Корея, 30 марта–3 апреля 2022 г.).

Соответствие паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни, а именно пункту 2 в части изучения клинических проявлений инфекционного процесса и прогнозирования течения инфекционного заболевания и его исходов и пункту 3 в части диагностики инфекционных болезней с использованием клинических, генетических, иммунологических, биохимических, инструментальных и других методов исследования.

Публикации

По результатам исследования опубликовано 34 работы, в том числе 23 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки, из них – 17 в журналах, индексируемых в международных реферативных базах Scopus, 6 – в журналах, индексируемых в Web of Science. Получено 3 патента на изобретение, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 245 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, четырех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, а также списка литературы, содержащего 44 отечественных и 319 зарубежных источника. Представленный материал иллюстрирован 46 таблицами, 10 графиками и диаграммами, 8 клиническими примерами. Раздел диссертации, связанный с изучением генетических маркеров, выполнен при поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований № 16-54-44047 «Сравнительное исследование генетического полиморфизма больных вирусным гепатитом С в этнически близких популяциях Монголии и Бурятии с целью объяснения феномена преобладания 1b генотипа на территории Монголии» и № 18-415-140001 «Персонализированный прогноз клинического течения и исхода вирусного гепатита С в первичный рак печени в популяции якутов-мужчин в зависимости от полиморфизма генов,

расположенных на X хромосоме и вовлеченных в TLR7-опосредованный путь передачи сигнала».

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Реализация стратегии элиминации гепатита С в Российской Федерации и риски прогрессирования заболеваний печени после успешной эрадикации вируса

В настоящее время ГС рассматривается как социально значимое заболевание, влияющее на преждевременную смертность населения. Абсолютный показатель летальных исходов, связанных с ГС, сопоставим с числом смертей, обусловленных инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией), и малярией, вместе взятыми. В мире HCV инфицировано 70–80 млн человек, что соответствует 1,1 % всего населения земного шара [302, 315]. При естественном течении заболевания через 10–25 лет у каждого пятого больного ХГС развивается цирроз печени, а у 3 % – ГЦК [7, 38, 184, 199]. По данным ВОЗ, ежегодно от неблагоприятных исходов ХГС умирают около 400 тыс. человек [250].

В 2016 г. Европейское региональное бюро ВОЗ с участием представителей РФ утвердило план действий сектора здравоохранения по борьбе с вирусными гепатитами [134]. В соответствии с принятыми целевыми показателями, к 2030 г. должны быть выявлены 90 % больных хроническими гепатитами (ХГ) и 75 % больных ЦП и ГЦК. Кроме этого 80 % больных ХГС должны будут пройти курс противовирусной терапии, что приведет к снижению смертности от ЦП и ГЦК на 65 % в сравнении с показателями 2015 г. [347].

В РФ, как и во многих других странах, вирусные гепатиты (ВГ), наряду с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, включены в перечень социально значимых заболеваний, представляющих опасность для благополучия общества и страны (Распоряжение Правительства Российской Федерации № 3684-р от 31.12.2020 «Программа фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период 2021–2030 годы»). В соответствии с принятой в РФ

стратегией, к 2030 г. предполагается охватить противовирусным лечением 80 % нуждающихся; снизить заболеваемость на 30 % и смертность на 10 %.

В последние годы в стране сформировался определенный тренд к снижению заболеваемости ХГС [7]. Вместе с тем кумулятивное число больных выросло на 11,4 %, достигнув почти 650 тыс. человек [42]. Ежегодный прирост впервые выявленных случаев ХГС составляет примерно 20 тыс., а расчетное количество инфицированных людей в РФ колеблется от 3,5 до 4,7 млн человек [25]. В 2019 г. только 8,6 % больных, учтенных в регистре пациентов ХГС, было охвачено противовирусным лечением [42]. В настоящее время большая часть больных получают безинтерфероновые схемы терапии (88 %), но это менее 1 % оценочного количества больных ХГС в стране [40, 42, 44]. Беспокорство вызывает показатель смертности населения от причин, ассоциированных с ГС, к которым относятся прогрессирование ФП, осложнения, связанные с ЦП, провокация гепатоканцерогенеза [25, 34, 38]. В РФ на высоких цифрах остается фактический показатель смертности от причин, связанных с ХГС, – более 3,5 ‰. Вместе с тем расчетный показатель, полученный методами математического моделирования, оказался еще выше и составил 8,29 ‰ [42]. В абсолютных цифрах в РФ смертность от ассоциированных с ГС заболеваний составляет порядка 20 тыс. человек, в том числе от осложнений ЦП – 12 тыс. и от ГЦК – 7 тыс. Несмотря на внедрение в клиническую практику эффективных схем лечения ХГС препаратами прямого противовирусного действия, за последние 10 лет в РФ наблюдается прирост заболеваемости злокачественными заболеваниями печени на 2,92 % ежегодно [15]. Очевидно, что в РФ к 2030 г. показатели, заявленные ВОЗ, по выявлению и охвату лечением больных ХГС достигнуты не будут.

Финансовое обеспечение тестирования и лечения ГС и ассоциированных с ним заболеваний требует огромных затрат, оцениваемых в 33,1–48,7 млрд долларов в расчете на все страны мира [278]. Эпидемия COVID-19 привела к сбою национальных программ элиминации гепатитов во многих странах [73]. К настоящему времени единичные страны имеют шансы достичь целевых показателей к 2030 г. [126, 347]. Ожидается, что 80 % стран не выполнят взятые на

себя обязательства, а 67 % стран приблизятся к целевым индикаторам лишь к 2050 г. [7, 260]. Задержка выполнения программ элиминации ГС чревата ростом избыточной смертности, соответствующей 72 тыс. смертей в мире на каждый год отсрочки [73].

После успешной элиминации HCV у ряда пациентов сохраняются риски прогрессирования заболеваний печени, включая декомпенсацию функций печени, ФП, ГЦК и внезапной смерти [15, 85, 315]. У больных, перенесших ГС, выявлены высокие риски развития внепеченочных заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа, криоглобулинемия, лимфопролиферативные заболевания и хронические поражения почек [233, 250, 315]. Состояние печени на момент начала противовирусной терапии во многом определяет вероятность дальнейшего прогрессирования болезни после достижения УВО [233]. Декомпенсация ЦП увеличивает риск общей смертности в 7 раз [15]. При оценке функции печени по шкале MELD (Model for End-Stage Liver Disease, Модель для оценки терминальной стадии заболеваний печени) после достижения УВО у большинства больных ЦП наступает значительное улучшение [246], а у 19–29 % показатели остаются неизменными или даже ухудшаются, несмотря на отсутствие вируса [178, 328]. Как правило, случаи прогрессирования печеночной недостаточности наблюдаются у больных в стадии В/С по Чайлду – Пью с кумулятивной частотой 4,1 % в год [178].

Прогрессирование ФП после достижения УВО может быть обусловлено коморбидными состояниями, не связанными с инфекционным процессом, такими как повышенный индекс массы тела (ИМТ), сахарный диабет 2-го типа, употребление алкоголя [246, 250]. Кроме этого существует опасность реактивации вируса гепатита В после элиминации HCV у больных с ко-инфекцией [170]. В странах Европы 15–20 % населения страдают ожирением, а распространенность сахарного диабета 2-го типа варьирует от 2 до 7 %, что создает неблагоприятный преморбидный фон [38].

Повышенный ИМТ коррелирует с длительным повышением активности АЛТ у больных ХГС после элиминации HCV. В многофакторном анализе показано, что

ИМТ является независимым предиктором прогрессирования ФП вплоть до декомпенсации ЦП [184, 234]. Заслуживает внимания наблюдение за большой когортой больных ХГС в Германии, у которых после успешной терапии ПППД наблюдался прирост массы тела. После двухлетнего наблюдения 52,6 % больных существенно прибавили в весе, а 19,8 % перешли в стадию ожирения, прибавив более 10 кг веса [232]. При этом считается, что ожидаемая физиологическая прибавка в весе, связанная со старением, не должна превышать 0,45–0,9 кг в год.

Повышенный ИМТ нередко сочетается с жировой болезнью печени, связанной с метаболической дисфункцией (MAFLD, metabolic (dys)function associated fatty liver disease). По предложению группы международных экспертов, с 2020 г. этот термин пришел на смену так называемой неалкогольной жировой болезни печени как патогенетически более точный [112]. MAFLD ассоциирован с 7,5-кратным увеличением риска внезапной смерти у больных ХГС [232]. При сочетании ХГС и стеатоза печени у пациентов чаще наблюдается прогрессирование ФП и развитие ГЦК после достижения УВО [161]. Помимо ожирения и метаболических нарушений, сахарный диабет 2-го типа также манифестирует риски прогрессирования ФП после успешной элиминации HCV [121]. Известно, что репликация HCV сопровождается развитием инсулинорезистентности, усугубляющей течение сахарного диабета 2-го типа и ФП [246].

Другой проблемой является сохранение высокого риска развития ГЦК у больных ХГС после элиминации вируса [15, 170]. ГЦК по распространенности занимает пятое место в мире и второе по причинам смерти онкологических больных [199, 226]. Помимо опосредованного воздействия через индукцию фиброгенеза в печени, HCV вызывает эпигенетические изменения, заключающиеся в нарушении структуры гистонов и регуляции метилирования ДНК [105, 177, 330]. Установлены изменения в группе коровых H3-гистонов H3K27ac, H3K9Ac, H3K4Me3, которые связаны с регуляцией экспрессии мРНК и трансляцией [140, 245]. Эти изменения в гистоновых белках сохранялись после эрадикации HCV и были ассоциированы с риском развития ГЦК [140]. Описанная модуляция

активного хроматина получила название эпигенетической сигнатуры, которая может быть использована в качестве маркера риска развития ГЦК и как мишень для терапевтического воздействия для ее профилактики [245]. Развитие ГЦК у больных ХГС является результатом многофакторного взаимодействия факторов вируса, врожденного и адаптивного иммунитетов человека и генетической предрасположенности. Онкогенная трансформация гепатоцитов чаще всего происходит вследствие мутаций белка p53, β -катенина, обратной транскриптазы теломераз [199]. Секвенирование генома у 80 % больных ГЦК выявляет инсерции вирусных нуклеотидных последовательностей и мутации промотора гена *TERT*, который активирует теломеразу [199].

Инфицирование HCV с переходом в хроническое течение в 15–20 раз увеличивает риск возникновения ГЦК [15, 302]. Общая закономерность заключается в том, что ГЦК в 2,0–3,1 раза чаще встречается у мужчин по сравнению с женщинами, а также в этнических группах людей, проживающих в Азии и в Африке к югу от Сахары [199, 268]. Фактически заболеваемость ГЦК у азиатов в 9 раз выше, чем у европеоидов, что подтверждает наличие генетической предрасположенности [102].

В период применения интерфероновых схем при лечении ХГС было установлено, что достижение УВО снижает риск развития ГЦК до 1 % в год [226]. Внедрение безинтерфероновых схем терапии, основанных на препаратах ПППД, повысило эффективность терапии с 40 до 95 % и за счет хорошей переносимости позволило проводить лечение у больных с субкомпенсированным и декомпенсированным ЦП [83, 249]. По мнению большинства исследователей, лечение ПППД снижает риск развития ГЦК, однако существует категория больных, у которых после элиминации вируса вероятность онкологической трансформации остается высокой [153, 199, 268, 291]. Более того, элиминация вируса не оказывает какого-либо влияния на частоту рецидивов ГЦК [98]. В нескольких исследованиях был предположен проонкогенный эффект ПППД, что вызвало большую дискуссию, не прекращающуюся по сегодняшний день [161, 170, 234]. Ретроспективное наблюдение за 50 тыс. больных ХГС показало, что даже через

10 лет после лечения ПППД годовой риск развития ГЦК остается более высоким, нежели в общей популяции [152]. Более половины всех случаев ГЦК выявляются в течение 1–2 лет после завершения курса ПППД и достижения УВО [170, 291]. Описано более агрессивное течение ГЦК у больных после терапии ПППД, проявляющееся во множественных узловых поражениях печени и быстрой смене стадий канцерогенеза [250, 265]. Это явилось основанием для рекомендаций более частого и тщательного скрининга на предмет ГЦК в течение двух лет всех больных, завершивших лечение ПППД [170]. Кумулятивный показатель выявления ГЦК после успешного лечения ПППД оценивается от 0,47 до 4,9 % в год (Таблица 1.1). В других метаанализах не обнаружено связи между лечением ПППД и повышенным риском развития ГЦК после лечения [170, 226, 346].

В связи с противоречивостью имеющейся информации поиск предикторов для персонализированного прогноза исхода ХГС остается актуальным. На основании целого ряда исследований можно констатировать, что неблагоприятный прогноз в плане развития ГЦК ассоциирован с мужским полом, наличием ЦП в стадиях суб- и декомпенсации, принадлежностью индивидуума к монголоидной расе и латиноамериканской этнической группе [58, 199, 268, 334]. Вместе с тем многофакторный анализ выявил другие, менее значимые, факторы риска развития ГЦК у больных ХГС, к которым относятся пожилой возраст, злоупотребление алкоголем, курение, сахарный диабет 2-го типа, наркомания [15, 171, 214, 236, 247]. Те или иные факторы риска удается обнаружить у 90 % больных ГЦК, при этом наибольшее значение имеет наличие ЦП любой этиологии [34, 152]. Чаще всего в основе высокого риска развития ГЦК лежит ЦП, ассоциированный с вирусами гепатитов В, С и D [199, 214, 270]. Из лабораторных предикторов имеют значение: повышенный уровень билирубина и АФР, низкий уровень альбумина и тромбоцитов [58, 170, 226, 232, 248]. Уровень АФР в крови, превышающий на момент окончания терапии ПППД 10 нг/мл, связан с более высоким риском ГЦК [311].

Таблица 1.1 – Частота развития ГЦК у больных ХГС после успешной элиминации вируса

Автор, год	Общее количество больных ХГС с УВО	Длительность наблюдения после лечения ПППД (мес.)	Ежегодная частота развития ГЦК
Cardoso H. et al., 2016 [82]	54	18	4,9
Conti F. et al., 2016 [99]	285	5,6	3,16
Nagata H. et al., 2017 [228]	652	21,6	0,6
Морозов В. Г. и соавт., 2018 [19]	70	14-50	4,4
Mettke F. et al., 2018 [215]	158	17,5	2,6
Ogawa E. et al., 2018 [235]	1 523	17	0,92
Ooka Y. et al., 2018 [237]	769	15	1,76
Reddy K. R. et al., 2018 [261]	893	36	0,6
Малов С. И. и соавт., 2019 [17]	97	32	2,6
Carrat F. et al., 2019 [83]	7 344	33,4	1,4
Ioannou G. N. et al., 2019 [152]	29 033	63	2,39
Mun E. J. et al., 2019 [223]	33 137	18	1,47
Buonomo A. R. et al., 2020 [78]	323	11	2,4
Calvaruso V. et al., 2020 [81]	2 140	14	2,6
Janjua N. Z. et al., 2020 [157]	3 905	30	1,8
Kanwal F. et al., 2020 [171]	1 509	36	3,66
Poordad F. et al., 2020 [249]	2 211	36	1,4
Sangiovanni A. et al., 2020 [272]	1 285	17	3,1
Tani J. et al., 2020 [313]	1 088	13,8	2,38
Watanabe T. et al. 2020 [334]	1 438	26	3,82
Shiha G. et al., 2020 [291]	4 400	23,5	4,7
Hamoir C. et al., 2021 [142]	143	24	2,7
Muzica C. M. et al., 2021 [225]	479	60,1	4,8
Sánchez-Azofra M. et al., 2021 [271]	506	33,7	0,47
Tojima H. et al., 2021 [319]	442	12	4,2

В свете элиминации ХГС в мире особое внимание исследователей обращено на страны Азии. В Азии проживает более половины всего населения планеты [273].

На этой территории сосредоточены страны с различными климатогеографическими условиями, этническим составом, уровнем экономического развития и качеством оказания медицинской помощи. Инфицированность HCV населения стран Азии оценивается в 3 % общей популяции [250]. При этом в 40–60 % случаев ГЦК ассоциирована с HCV [58, 148, 199]. На азиатский регион приходится более 60 % всех случаев смерти от болезней печени, 2/3 всех случаев острого гепатита в мире, 1/3 всех случаев ГЦК [38, 73, 148, 273]. В азиатской части РФ и сопредельных государствах регистрируется высокий уровень заболеваемости ХГС, ЦП, ГЦК; часто наблюдается коинфекция гепатитов В и С [34, 58, 148, 170]. Это делает территорию Азии привлекательной для исследований внешних и генетических факторов, определяющих течение и исход ХГС как при естественном течении, так и на фоне применения ПППД.

Таким образом, элиминация вирусных гепатитов в подавляющем большинстве стран мира, включая РФ, отодвигается на неопределенный срок по социально-экономическим и организационным причинам [42, 260]. В РФ существенным препятствием в достижении целевых показателей к 2030 г. является низкий охват нуждающихся в терапии, рост кумулятивных случаев ХГС, преобладание вновь выявленных случаев ХГС над количеством пролеченных больных. Как показывают многочисленные исследования, элиминация вируса не является гарантом регрессии ФП и развития ГЦК в будущем. В случае достижения УВО исход болезни во многом определяется влиянием внешних факторов, включая коморбидные состояния, и генетическим портретом больного [85, 177]. В связи с этим болезни, ассоциированные с ГС, имеют все черты, характерные для мультифакториальных заболеваний [5]. Исследование влияния каждого фактора на риск неблагоприятного течения ГС и поиск генетических маркеров должны стать основой для персонализированного ведения больных, разработки методов превентивной медицины, снижения смертности и инвалидизации [161]. Включение в исследование нескольких этнических групп, проживающих на территории Северо-Восточной Азии, позволяет в полной мере

оценить значение генетических факторов на индивидуальном, гендерном и расовом уровнях.

1.2 Клиническое значение однонуклеотидных полиморфизмов генов иммунного ответа при вирусных гепатитах

В начале XXI века был завершен глобальный проект по расшифровке генома человека. В результате этого значительно возросло внимание к исследованию генетических и эпигенетических предикторов, определяющих индивидуальные особенности течения инфекционных заболеваний и их исходов [41]. Одно из перспективных направлений касается изучения взаимосвязи между вариациями в структуре генов человека, различными заболеваниями и патологическими состояниями. SNP влияют на функциональное состояние генов и структуру кодируемых белков, что обуславливает повышенную восприимчивость или, наоборот, толерантность к инфекциям [5, 41]. Наличие ассоциаций между SNP и клиническими проявлениями болезни позволяет составлять индивидуальные генетические карты прогноза течения и исхода заболеваний. Изучение SNP генов иммунного ответа у людей различной этнической принадлежности лежит в основе популяционной генетики и объясняет расовые особенности инфекционных заболеваний. Касательно генома человека количество описанных SNP уже оценивается в 10–40 млн [5, 238]. Некоторые из этих SNP локализованы в экзонах и представляют собой типичные миссенс-мутации, наличие которых определяет синтез белка с измененной структурой и нарушенными свойствами. Но большинство SNP локализованы в интронах, нетранслируемых зонах или промоторных участках генов [41, 238].

К настоящему времени описаны SNP в генах, имеющих непосредственное отношение к противовирусному иммунитету. В этом направлении большинство работ направлены на изучение генов, кодирующих синтез иммунных цитокинов (ЦК), интерферонов (IFN), Toll-подобных рецепторов (TLR, Toll-like receptors),

эффektorных молекул внутриклеточного сигналинга и генов главного комплекса гистосовместимости (HLA, human leukocyte antigens).

Физиологическая роль ЦК заключается в том, что они сопровождают реакции доиммунного и иммунного воспаления, во многом определяя силу и характер иммунного ответа. Клеточные рецепторы специфичны для каждого ЦК, а цепь внутриклеточных событий однотипна. Первоначально на поверхности мембраны клетки происходит образование комплекса, состоящего из двух цепей рецепторов и собственно ЦК. Затем этот комплекс обеспечивает передачу сигнала через клеточную мембрану путем преобразования киназами Janus цитоплазматических участков рецепторов. Киназы фосфорилируют внутриклеточную часть рецепторов по остатку тирозина, после чего к этим участкам могут присоединяться молекулы из семейства STAT. Фосфорилированные молекулы STAT1 и STAT2, соединяясь с IRF9, образуют фактор транскрипции ISGF3, который транлоцируется в ядро и вызывает экспрессию многих генов [149]. ЦК запускают реакции межклеточного взаимодействия, определяющие рост, пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность иммунцитов [5]. Гены, кодирующие синтез ЦК, легко подвергаются точечным одно- и динуклеотидным заменам, что определяет разнообразие реакций индивидуумов на внедрение инфекционных, в том числе вирусных, агентов.

Применительно к ВГ изучение SNP различных ЦК началось с 2000-х гг. и интенсивно продолжается в настоящее время. В ответ на инфекцию провоспалительные ЦК: фактор некроза опухоли альфа (TNF- α , tumor necrosis factor α), интерлейкин (IL) 1, IL-6, IL-12, – секретируются клетками различных тканей, в том числе клетками Купфера в печени.

К настоящему времени достаточно хорошо изучена роль TNF- α в патогенезе ВГ [335]. Клетками-продуцентами TNF- α являются макрофаги, натуральные киллеры, нейтрофилы, тучные клетки. Действие TNF- α способствует развитию местного воспаления и препятствует диссеминации инфекционного агента. В метаанализе установлено, что rs1799724, rs1800630, rs1799964 TNF- α ассоциированы со СК вируса гепатита В (HBV, hepatitis B virus) [335].

В патогенезе вирусных инфекций существенную роль играют ЦК-члены семейства IL-1 [5, 277]. Достаточно большое количество работ направлено на изучение SNP гена *IL-10* при ВГ [45, 164, 213, 269, 287]. IL-10 вырабатывается лимфоцитами, моноцитами, макрофагами. Этот ЦК активирует макрофаги, ускоряет пролиферацию В-лимфоцитов, регулирует экспрессию генов главного комплекса гистосовместимости II класса. IL-10 ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов, угнетает фагоцитарную активность макрофагов и их антигенпрезентирующую функцию [5]. Считается, что переход острых гепатитов в сторону хронизации обусловлен дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в пользу последних [5]. SNP гена *IL-10* связан с восприимчивостью к HCV, а также с риском возникновения острой печеночной недостаточности [269]. В этнической популяции китайцев-хань rs1800871-TT и rs1800872-AA *IL-10* по своей предсказательной способности сопоставимы с геном интерферона-λ3 (*IFNL3*) [164]. Кроме этого, носительство AA-генотипа rs1800896 *IL-10* рассматривается как независимый фактор риска развития ЦП при вирусном гепатите В (ВГВ) [269]. В одной из этнических групп, проживающих в Индии, обнаружен SNP *IL-10*, связанный с высоким риском фульминантного гепатита E [231].

В связи с широким распространением HBV в странах Азии большое количество работ по превентивной иммуногенетике ВГВ выполнено на популяциях монголоидной расы [207, 288, 339, 351]. За последние 10 лет описаны 12 SNP, шесть из которых расположены в генах HLA [207, 351]. Антигены HLA, будучи клеточными рецепторами, играют ключевую роль в иммунологическом надзоре и механизме презентации чужеродных антигенов Т-клеткам [207]. Генетическая предрасположенность к прогрессированию ЦП у китайцев, больных хроническим гепатитом В (ХГВ), маркируется *HLA-DQ* (rs9275319), *HLA-DRB1* (rs2647073, rs3997872) [351]. Один из описанных SNP, а именно rs11526566 *HLA-DQB1*, оказался прогностически важным при оценке риска развития ГЦК у больных ХГВ [207]. Из числа других генов иммунного ответа при ХГВ в азиатской популяции установлена ассоциация с ГЦК SNP *EVA1C* и *ETV3*

[351]. Замена серина на фенилаланин при несинонимическом SNP *NTCP* приводит к структурному изменению клеточного рецептора *NTCP*, который необходим для пенетрации в клетку *HBV*. Это сопровождается потерей способности к персистенции вирусов гепатита В и D в организме человека [191].

Помимо интерлейкинов, к ЦК относится большое семейство белков – интерферонов [117]. Впервые IFN выделили A. Isaacs и G. Lindenman в 1957 г. из супернатанта культуры клеток, инфицированных вирусом [154]. IFN обладают противовирусным, антипролиферативным, противоопухолевым и иммуномодулирующим действием. За счет способности активировать факторы транскрипции IFN способны вызывать экспрессию более тысячи генов. SNP выявлены в генах всех типов IFN, но их клиническое значение существенно варьирует.

IFN- α и IFN- λ являются цитокинами, играющими основную роль в противовирусном ответе [117, 277]. Применительно к ВГ особый интерес вызывает IFN III типа. Гены IFN- λ картированы на 19-й хромосоме человека. Экспрессия генов *IFNL1* (*IL29*), *IFNL2* (*IL28A*), *IFNL3* (*IL28B*) и *IFNL4* индуцируется преимущественно вирусами, геном которых представлен одноцепочечной РНК [117, 267].

Первое сообщение о наличии генетической предрасположенности к СК *HCV* и прогнозу на стойкое излечение было опубликовано D.L. Thomas et al. в журнале «Nature» в 2009 г. [317]. Вслед за этим четыре независимых исследования подтвердили зависимость между генетическими вариантами единичных нуклеотидных замен в районе гена *IFNL3* и вероятностью элиминации *HCV*. В одном исследовании обнаружена связь с локусом rs12979860, в трех других – с rs8099917. Лица с генотипами rs12979860 CC и rs8099917 TT отличаются высокой вероятностью СК *HCV* [129, 258, 304, 310].

Частота встречаемости С- и Т-аллелей значительно отличается в различных этнических группах [267, 317]. Метаанализ эффективности противовирусной интерферонотерапии ХГС у представителей европеоидов, афроамериканцев и азиатов показал, что во всех расах генетически детерминированный ответ

значительно выше у носителей СС-генотипа *IFNL3*, снижается у гетерозигот и минимален у минорных гомозигот ТТ – 13 % [167, 257]. Определение SNP *IFNL3* позволило прогнозировать вероятность достижения УВО с чувствительностью (Se, sensitivity) 65 % и специфичностью (Sp, specificity) 78 % для rs12979860 [303], для rs8099917 – 57 % и 63 % соответственно [300]. Исследования, проведенные в различных странах мира, позволяют утверждать, что SNP *IFNL3* являются мощным прогностическим показателем как в части СК, так и в части прогноза эффективности противовирусной интерферонотерапии [267, 307]. Этот пример стал ярким подтверждением эффективности применения иммуногенетических методов в целях персонализированной превентивной медицины [296].

В 2013 г. была описана новая мутация *IFNL*, связанная с делецией ΔG в одном из экзонов гена. У индивидуумов, имеющих ΔG-мутацию в локусе rs368234815, выявлены предрасположенность к хроническому течению и плохой ответ на лечение препаратами IFN [252]. Большое значение имело установление неравномерности распределения ТТ-гомозигот rs368234815 *IFNL4* в различных популяциях. Благоприятный генотип был обнаружен у 93 % азиатов, 68 % европейцев и 23 % негроидов, что объяснило расовые отличия в частоте СК и эффективности препаратов IFN при вирусном гепатите С (ВГС) [167, 252].

SNP *IFNL3* сохранили свое прогностическое значение и при переходе на безинтерфероновые схемы терапии ХГС. Не-СС rs12979860 генотипы оказались ассоциированными с высоким риском рецидива ГС, который встречался в 4,5 раза чаще у носителей этого маркера [229]. Использование гаплотипов двух близкорасположенных SNP rs368234815ΔG/rs8099917Т показало более высокую точность прогнозирования СК у больных ГС [327].

В китайской популяции, кроме SNP *IFNL3*, обнаружена сильная ассоциация со СК в отношении гена *ROCK*, кодирующего рецептор Th17 у человека [341].

У больных ВГВ СК наблюдается реже, но перечень предикторов во многом сопоставим с ВГ другой этиологии – это благоприятные генотипы *IFNL3*, женский пол, молодой возраст, наличие желтухи в остром периоде, маркеры перенесенной HBV-инфекции, отсутствие ВИЧ-инфекции [120]. Однако результаты

исследований SNP *IFNL3* при ХГВ противоречивы. В одних исследованиях не выявлено сколько-нибудь значимых ассоциаций [244]. В других обнаружено прогностическое значение rs12979860 в эффективности интерферонотерапии ХГВ [181, 301]. У китайцев при остром ВГВ описан более высокий риск перехода в хроническое течение у носителей С-аллеля rs1053004 гена сигнального белка и активатора транскрипции 3 (*STAT3*) [288].

Представляется закономерным повышенный интерес к исследованию SNP генов паттерн-распознающих рецепторов, участвующих во внутриклеточном сигналинге и регуляции цитокинового воспаления [54, 124]. Молекулы, отвечающие за активацию врожденного иммунитета, представлены членами семейства Toll- и NOD-подобных рецепторов, цитоплазматическими геликазами и другими эффекторными белками [54, 359]. Во всех генах, кодирующих соответствующие белки, существуют SNP, клиническое значение которых еще предстоит выяснить. Лучше других изучены вариабельные сайты гена *TLR*. К настоящему времени у человека описано 11 рецепторов TLR. Внутриклеточный сигнальный путь от TLR через ряд адаптерных молекул ведет к транслокации белка NF-κB в ядро, где он выступает в качестве фактора транскрипции большого числа генов, включая гены *IFN* [54, 124]. В отношении ВГ наибольшее значение имеют TLR, экспрессированные в составе внутриклеточных фаголизосом [220]. Эндосомальные рецепторы TLR3 и TLR7 распознают двухспиральную РНК, присутствующую в жизненном цикле РНК-овых и ДНК-овых вирусов [41, 124].

В последние годы обнаружены значимые ассоциации между SNP генов *TLR* и течением вирусных инфекционных заболеваний [314]. Больные ХГС, носители различных вариабельных сайтов *TLR3*, *TLR4* и *TLR9*, отличаются цитокиновыми профилями и реакцией на стимуляцию Th17 липополисахаридом [46, 314]. В Тунисе выявлен маркер в виде SNP *TLR4*, указывающий на вероятность хронизации ГС после острого периода [283]. В популяции арабов SNP rs78726532 *TLR3* показал сильную степень корреляции с инфицированием HCV, а rs5743314 того же гена статистически значимо чаще встречался у больных ЦП и ГЦК [52]. В египетской популяции больных ХГС *TLR3* +1234ТТ значительно чаще

встречается у больных ГЦК, чем у пациентов без рака печени [110]. Гетерозиготы *TLR3* rs3775290 более предрасположены к формированию хронического течения ХГС, чем минорные и мажорные гомозиготы того же сайта гена [220]. В другой работе исследователей из Египта, наоборот, склонность к хронизации ГС выявлена у носителей СС-генотипа [141]. Минорный GG-генотип *TLR4* rs4985790 у больных ХГВ ассоциирован с ГЦК [283]. В индийской популяции обнаружена зависимость между SNP *TLR4* и предрасположенностью к заболеванию гепатитом Е и клиническими проявлениями [55]. В данном случае генетическим маркером выступает *TLR4* -399СС, который оказался значимым как для субклинических, так и для клинически выраженных форм гепатита Е. Другой SNP этого гена оказывал влияние на течение гепатита А среди населения города Ассам на Востоке Индии [172]. Rs11536889 *TLR4* чаще встречался при холестатических вариантах и фульминантном течении гепатита А.

Одним из трудно прогнозируемых исходов длительно протекающего ХГС является ЦП. В связи с этим поиску генетических маркеров для предсказания прогноза ФП у больных ВГ посвящено большое количество работ. В последние годы описаны SNP *IL-1 β* , *IL-4*, *IL-6*, *IL-10*, *TNF α* , *SMAD*, *PNPLA3*, *TM6SF2*, *IFNL3*, *MICA*, *TLL1*, *CAT*, *GPX4*, *HLA-DQB1*, *MERTK*, *RNF7*, *HSD17B13*, *ENG*, в той или иной степени ассоциированные с прогрессированием ФП в различных этнических группах [2, 36, 45, 49, 50, 86, 162, 179, 205, 229, 232, 269, 287, 339]. В зависимости от прогностической значимости отдельных SNP предложены определения «профибротических» и «противофибротических» генетических маркеров, ассоциированных с быстрым или медленным прогрессированием ФП [2].

Большое исследование в рамках глобального проекта по исследованию генома (GWAS, genome-wide association studies) выявило в европейской популяции четыре SNP, ассоциированных с ФП, три из которых связаны с генами апоптоза: *RNF7*, *MERTK* и *TULP1* [229]. Другое исследование GWAS, выполненное в Японии, установило зависимость прогрессирования ФП от SNP генов главного комплекса гистосовместимости: rs910049 и rs3135363 [212, 229]. По данным Е. Н. Усыченко

и соавт. (2020), у больных ХГС – носителей генотипов СС *IL-4* (rs2243250), GG *TNF α* (rs1800620), СС *SMAD* (rs4939827) – ФП был выражен в меньшей степени. В то же время гомозиготы ТТ *IL-4* (rs2243250), АА *TNF α* (rs1800620), ТТ *SMAD* (rs4939827) указывали на преобладание профибротического эффекта и чаще обнаруживались у больных с высокой степенью ФП [36]. В этнической группе русских выявлены профиброгенные аллели САТ (G262А) и GPX4 (С718Т), ассоциированные с быстрыми темпами прогрессирования ФП [2].

Установлена определенная роль SNP *IL-1 β* в качестве предиктора ФП у больных ХГВ. АА-генотип rs16944 и СС-генотип rs1143627 в кодирующей части гена ассоциированы с высоким уровнем *IL-1 β* в крови и быстрым прогрессированием ФП в китайской популяции [339].

Как выяснилось, полиморфизм *RNF7* определяет чувствительность клеток к апоптозу и играет определенную роль в развитии ФП. Аллельный вариант rs16851720 *RNF7* связан с риском развития ЦП у европеоидов [179].

Среди больных ХГС с ЦП чаще встречается носительство ТТ-генотипа rs12979860 *IFNL3* [229]. С другой стороны, в исследовании J. Jordovic et al. (2019) не выявлено зависимости между генотипами *IFNL3*, прогрессированием ФП и исходом заболевания [167].

В бразильской когорте установлены SNP, ассоциированные с предрасположенностью к прогрессированию фиброза и стеатоза печени [205]. По данным авторов, полиморфные варианты *PNPLA3* и *TM6SF2* маркируют склонность к ФП, а генотип GT/ТТ rs1800591 *MTTP* увеличивает в 6,7 раза вероятность развития стеатоза печени у больных ХГС с 3-м генотипом вируса [205]. Вариабельные сайты *PLPLA3* также оказались эффективными предиктором ФП и ЦП различной этиологии в европейской популяции [179].

SNP генов иммунного ответа определяют не только частоту СК и характер течения заболевания, но и вероятность развития ГЦК [102]. Впечатляет перечень генов-кандидатов, ассоциированных с ГЦК у больных ВГ: *IFNL3*, *PDCD1*, *TLR2*, *IL-6*, *IL-10*, *STAT4*, *TLR3*, *TLR4*, *TLL1*, *MICA*, *HLA-DQB1*, *DEPDC5*, *MDM2* [229, 288]. Описанные выше благоприятные SNP *IFNL3*, связанные с ответом на лечение

IFN, также оказались ассоциированы с более низкой вирусной нагрузкой и низким риском развития ЦП и ГЦК у больных ХГС [102]. Соответственно, носительство ТТ-генотипа rs12979860 как в европейской, так и в азиатской популяциях связано с высоким риском развития ГЦК [147, 296]. В этом случае шансы развития ГЦК в 4,7 раза выше, чем у носителей благоприятных генотипов *IFNL3*.

Полиморфные варианты TLR также описаны как маркеры ГЦК. А-аллель rs13105517 *TLR2* и С-аллель rs10116253 *TLR4* чаще встречаются у больных ГЦК, ассоциированной с HCV [231]. В китайской ханьской популяции обнаружены два SNP на хромосоме 2 в *PDCD1* в области промотора гена, показавших сильную прогностическую способность прогнозировать развитие ЦП и ГЦК у больных ХГВ [102]. Повышенная экспрессия PD-1 в лимфоцитах печени связана с SNP *PD-1.6*, что проявляется в дисфункции иммунного ответа при ГЦК, ассоциированной с HBV [102].

Исследования ГЦК, выполненные в Японии, установили несколько SNP, значимых для азиатской расы [212, 333]. Оказалось, что в японской популяции риск ГЦК после эрадикации HCV у больных ХГС значительно выше у носителей rs17047200 *TLL1*, что, как полагают авторы, связано с модуляцией фактора роста TGF β [212]. Rs2596542, расположенный в 5' фланкирующей области гена *MICA*, более часто выявляется у больных ГЦК [333]. Продукт этого гена участвует в активации естественных киллеров и CD8 Т-лимфоцитов, играющих большую роль в разрушении клеток, инфицированных HCV. В популяции жителей Тайваня протективное действие в отношении ГЦК выявлено у двух локусов HLA комплекса – DQB1*06:02 и DQB1*03:01 [182].

На основе анализа SNP разработана шкала генетического риска (GRS, genetic risk score) ГЦК *de novo* у больных ХГС с ЦП, прошедших лечение ПППД [103]. Шкала учитывает независимые прогностические факторы, определяющие липидный обмен: пататин-подобный домен фосфолипазы 3 (PNPLA3); член 2 трансмембранного суперсемейства 6 (TM6SF2); мембрансвязанный домен О-ацетилтрансферазы (MBOAT7); регулятор глюкокиназы (GSKR).

На гендерном уровне отличия в геноме определяют меньшую чувствительность к вирусным инфекциям у женщин [41]. В сравнении с представителями мужского пола у женщин в целом обнаруживается более низкая вирусная нагрузка, выше уровень $CD4^+$, выраженнее напряженность противовирусного иммунитета [41]. В большей степени это обусловлено генами *TLR*, играющими ключевую роль в реакциях врожденного иммунитета. В передаче внутриклеточного сигнала от TLR7-паттерн распознающего рецептора до фактора транскрипции NF- κ B и его транслокации в ядро задействовано более 200 генов, 13 из которых локализованы на X-хромосоме. Это ставит в неравные условия представителей мужского пола, поскольку отсутствие второго аллеля манифестирует любые изменения в переменных сайтах генов, вовлеченных в реакцию врожденного иммунитета. Вместе с тем исследования SNP генов, локализованных на X-хромосоме, при вирусных инфекциях малочисленны, несмотря на очевидные методологические преимущества изучения переменных сайтов в гаплоидном варианте генов у мужчин на X-хромосоме.

Несмотря на многочисленность работ по SNP-ассоциациям, многие из них имеют методологические дефекты, обусловленные игнорированием мультифакториальной природы большинства генетически зависимых заболеваний, спецификой статистического анализа результатов, неверным подбором групп сравнения «случай-контроль» [14, 238]. Так, при оценке значения некоторых SNP при ФП или ГЦК у больных ВГ зачастую используется ретроспективный анализ, что не всегда удовлетворяет требованиям чистоты исследования. Формирование групп сравнения только по типу генотипического разнообразия SNP без учета других факторов риска, свойственных для мультифакториальных заболеваний, чревато ложноположительными находками. Проблема широкого применения полученных в разных точках мира данных заключается в том, что большинство из них ограничены конкретной популяцией или этнической группой. Это не позволяет рекомендовать кандидатные маркеры для широкомасштабного применения у представителей различных рас, в связи с чем поиск универсальных генетических предикторов продолжается по сей день.

1.3 Перспективы использования биомаркеров при вирусных гепатитах и гепатоцеллюлярной карциноме

Среди прогностических генетических маркеров, помимо однонуклеотидных полиморфизмов генов, представленных в Главе 1.2, большое внимание уделяется микроРНК (miR), длинным некодирующим РНК (lncRNA) и свободно циркулирующей ДНК.

MiR были открыты в 1993 г. R. S. Lee et al. [183]. Основные биологические функции микроРНК – посттранскрипционная регуляция экспрессии генов путем блокады трансляции и-РНК или ее разрушения [279]. MiR участвуют в таких биологических процессах, как пролиферация, апоптоз, дифференцировка стволовых клеток и других [279]. MiR чрезвычайно стабильны. В связи с циркуляцией в кровотоке в составе экзосом в ассоциации с белками miR не разрушаются РНКазами. Кроме этого, они устойчивы к изменениям температуры и pH [243]. Высокая воспроизводимость результатов определения miR в крови подтверждена исследованиями проб, хранившихся при -80°C в течение 10 лет [274]. Стабильность циркулирующих miR делает перспективными их практическое применение как потенциальных биомаркеров [163].

В клетках печени экспрессируется не менее 250 miR. Изменения количественных характеристик, циркулирующих в кровеносном русле miR, описаны при лекарственных поражениях печени, вирусных гепатитах, отравлениях, метаболических нарушениях, ГЦК [163, 224].

Изменения в содержании miR в тканях печени и в крови при ВГВ и ВГС носят разнонаправленный характер. При ВГВ увеличивается экспрессия miR-185, miR-125, miR-885, miR-100, miR-148a [163, 206], а содержание miR-29, miR-143, miR-21, miR-223 уменьшается по мере прогрессирования ФП [202]. У больных ХГС по сравнению со здоровыми людьми содержание в крови miR-143 и miR-223 повышено, а miR-122 – понижено [363]. Mir-29 обладает антифибротическим действием за счет снижения продукции коллагена, эластина и фибриллина в печени [202]. Экспрессия mir-21, наоборот, приводит к активации процессов фиброгенеза

и вовлечена в канцерогенез [62]. Недавно было установлено, что антифибротические свойства miR-185 ингибируются воздействием core белка HCV на экспрессию miR-185, что сопровождается значительным снижением ее уровня в крови и прогрессированием ФП у больных ХГС [186].

Диагностическое значение исследования большинства кластеров miR при заболеваниях печени невелико в связи с тем, что они экспрессируются практически во всех ядродержащих клетках человека и не отличаются какой-либо органоспецифичностью, за исключением miR-122.

70 % miR-122 сосредоточено в клетках печени [355]. Помимо общебиологических регуляторных функций, miR-122 играет большую роль в обеспечении жизненного цикла HCV [279]. MiR-122 опосредует противовоспалительное и онкосупрессивное действие, участвует в обмене холестерина и жирных кислот [202].

В случае инфицирования HCV в гепатоците две молекулы miR-122 связываются с 5'-нетранслируемой областью 5'-UTR РНК HCV, что обеспечивает экранирование последней, предупреждает ее распознавание внутриклеточными паттерн-распознающими рецепторами и деградацию под влиянием внутриклеточных эндонуклеаз [202]. Способность к персистенции HCV в клетке зависит от степени ассоциации вирусных антигенов с клеточными белками и miR-122 [211]. С3U-мутации miR-122 в сайте связывания вирусной РНК сопровождаются снижением репликации вируса из-за непрочного их соединения и доступности для РНКаз [211].

В связи с выраженной органоспецифичностью было предложено использовать miR-122 как интегральный показатель выраженности поражения печени при любой этиологии гепатита [197, 202, 224].

В последние годы особое значение придается miR как диагностическим и прогностическим биомаркерам ГЦК [163]. В этом направлении выполнено большое количество работ, которые касаются оценке отдельных miR, панелей miR или miR в комплексе с протеиновыми маркерами [53]. Такой подход позволяет рассматривать miR как неинвазивный инструмент для ранней диагностики ГЦК

[108, 243]. Ряд miR изучаются в качестве предикторов развития ГЦК у больных ХГВ. Наиболее перспективными среди них представляются miR-21, miR-1974, miR-193a-5p, miR-214-3p, miR-365a-3p [72, 163, 206]. В качестве потенциального биомаркера ГЦК у больных ХГС после завершения терапии ПППД рассматривается miR-3197 [240]. Индикация miR более эффективна для диагностики ГЦК при ко-инфекции HBV и ВИЧ, чем определение протеиновых онкомаркеров [274]. Комбинация miR с AFP повышает эффективность диагностики ГЦК, по сравнению с их изолированным использованием [243].

Низкий уровень экспрессии miR-122a, miR-125a, miR-139, miR-145, miR-199a у больных ГЦК, ассоциированной с HCV, наталкивает на мысль о возможности использования этого биомаркера для мониторинга больных ХГС [53, 108]. Наибольшее значение имеет снижение miR-122 непосредственно в ткани печени, но это сопряжено с необходимостью проведения биопсии, что не всегда безопасно [355]. Прогрессивное снижение miR-122 является неблагоприятным прогностическим маркером выживаемости больных ГЦК [355]. Se и Sp определения miR-122 в крови при ВГ подвержены значительным колебаниям [363]. Кроме этого, обнаружено, что диагностическая эффективность miR-122 у больных ХГС у европеоидов выше, чем в китайской популяции [363].

Терапевтическое значение miR-122 обусловлено наблюдениями, согласно которым применение антисмысловых антагонистов приводит к ответному снижению уровня РНК HCV вплоть до полной авиремии [324]. В связи с этим интересны перспективы использования комбинации ПППД и анти-miR-122 для лечения больных ХГС с рецидивом заболевания после терапии ПППД в монорежиме [194].

Противоречивость данных о содержании miR-122 в крови больных ХГ обусловлена несовершенством методик ее определения применяемых в начале 2000-х гг. В связи с этим данные разных авторов трудно сопоставимы, так как в исследованиях использовались разнообразные референтные РНК, а результаты определения miR-122 сопоставлены с различными контрольными группами. Кроме этого, имеют значение пробоподготовка и оптимальный выбор стандартной РНК,

по отношению которой оценивается уровень miR-122 в полимеразной цепной реакции (ПЦР) [6, 198]. Нельзя не учитывать также большой разброс показателей содержания miR у отдельных индивидуумов и здоровых лиц, принадлежащих к различным этническим группам [331]. Вместе с тем представляется важным проведение сравнительного анализа уровня miR-122 при ГС в динамике на различных этапах развития инфекционного процесса: от острого инфицирования, через стадию хронического течения, к развитию ЦП и ГЦК. Широкое применение ПППД, пришедших на смену интерферону, поставило вопрос об их потенциальной онкогенности. В связи с этим исследование miR-122, обладающей онкосупрессорной активностью, у больных ВГС на фоне лечения ПППД имеет важное прикладное значение, а исследования такого рода до настоящего времени не проводились.

В отличие от miR, длинные lncRNA имеют размер более 200 нуклеотидов и не подвергаются трансляции. LncRNA участвуют практически во всех регуляторных процессах, таких как трансляция, транскрипция, экспрессия генов, созревание и дифференцировка клеток, эпигенетические воздействия на геном. За последние годы в ходе полногеномного секвенирования описано более 15000 lncRNA [3]. Поскольку lncRNA могут выступать и как онкогены, и как опухолевые супрессоры, наибольшее количество исследований в этом направлении проводится в области онкологии [3, 122]. Некоторые lncRNA вовлечены в фиброгенез и канцерогенез и в настоящее время прицельно изучаются в качестве биомаркеров ГЦК при ВГ [4, 122]. Нарушение экспрессии генов *LNCRNA* и функциональной активности lncRNA наблюдается при многих патологических состояниях, но в отношении инфекционных болезней наблюдения пока малочисленны [18, 122, 275].

В области молекулярной генетики большой потенциал заложен в перспективе изучения как свободно циркулирующей, так и митохондриальной ДНК. Внеклеточная ДНК, циркулирующая в кровяном русле в составе везикул, дает ценную информацию в отношении этиологии заболевания, локализации патологического процесса и его характера (жидкостная биопсия) [143, 188].

Исследование митохондриальной ДНК перспективно при инфекционных заболеваниях в качестве маркера апоптоза, некроза и активного воспаления, сопровождающего инфекционный процесс [21, 150].

В связи с поздней обращаемостью больных за медицинской помощью и, соответственно, поздней диагностикой эффективность лечения ГЦК остается неудовлетворительной. В этих условиях совершенствование методов раннего обнаружения ГЦК является основной задачей современного здравоохранения, решение которой позволит выстроить систему оказания эффективной помощи больным и снизить смертность от этого заболевания.

В соответствии с большинством национальных клинических рекомендаций по изучению печени, ранняя диагностика ГЦК основывается на ультразвуковом исследовании (УЗИ) печени и определении уровня АФР в крови [11, 107, 170]. УЗИ органов брюшной полости широко распространено в медицинских учреждениях, но его эффективность зависит от класса аппарата, опыта врача и размера опухоли. Чувствительность УЗИ достигает 90 % для опухолей более 5 см в диаметре, 70 % для узлов диаметром 1–2 см и только 50 % при размере опухоли менее 1 см [298].

Второй диагностический компонент, указанный в клинических рекомендациях, – АФР – представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 70 кДа, синтезируемый эндодермальными клетками желточного мешка зародыша, а в последующем – эмбриональными гепатоцитами [48]. Повышение уровня АФР в сыворотке крови наблюдается при различных онкологических заболеваниях, но в большей степени характерно для ГЦК [61]. Анализ литературы, оценивающий АФР как биомаркер ГЦК, показал диапазоны Se и Sp на разных стадиях развития ГЦК 26–65 % и 80–94 % соответственно [294, 352]. В связи с низкой чувствительностью в последних версиях европейских и американских клинических рекомендаций АФР был исключен из диагностического алгоритма.

В связи с этим в последнее десятилетие во всех странах мира ведутся интенсивные поиски молекул и веществ, определение которых в биологических средах организма позволило бы на ранней стадии и с высокой степенью эффективности диагностировать ГЦК. Такие разработки ведутся в области

протеомики, геномики и метаболомики [199, 281, 320, 358]. Наиболее перспективно определение белковых молекул (протеомика), так как методы индикации различных протеинов достаточно хорошо автоматизированы, имеют высокие Se и Sp.

По мнению экспертов, идеальный биомаркер ГЦК должен приближаться по уровню Se и Sp к 90 % и быть применимым для скрининговых исследований [323]. Кроме этого, желательно, чтобы методика исследования была малоинвазивной и экономически обоснованной.

За последнее время в мире для ранней диагностики ГЦК предложено несколько десятков онкомаркеров, находящихся на различных стадиях клинической апробации (Таблица 1.2).

Таблица 1.2 – Диагностическая значимость определения в сыворотке крови некоторых биомаркеров на ранней и очень ранней стадиях развития ГЦК

Биомаркер	Пороговое значение (cut-off)	Se, %	Sp, %	Автор, год
Альфа-фетопротеин (AFP)	10,9–400 нг/мл	45,0 (24,0–66,0)	88,0 (76,0–100)	Abelev G. I, 1968 [48] Bai D. S. et al., 2017 [61] Bertino G. et al., 2012 [69] Li J. et al., 2017 [185] Reichl P. et al., 2016 [262] Rich N. et al., 2014 [263] Shen Q. et al., 2018 [286] Zheng Y. et al., 2020 [360]
Дез-гамма-карбокситромбин (DCP)	7,5–10 нг/мл 40–200 МАU/мл	46,0 (15,0–77,0)	89,5 (81,0–98,0)	Bayart J. L. et al., 2020 [63] Bertino G. et al., 2012 [69] Chen J. et al., 2018 [93] Ette A. I. et al., 2017 [113] Li Z. et al., 2020 [189] Svobodova S. et al., 2018 [306]
Гликозилированная L-3 изоформа AFP (AFP-L3)	5–15 %	36,5 (28,0–45,0)	93,5 (90,0–97,0)	Bertino G. et al., 2012 [69] Park S. J. et al., 2017 [239] Zhou J. M. et al., 2021 [362]
α-1-фукозидаза (AFU)	870 нмоль/л	81,9 (81,7–82,0)	70,5 (70,0–71,0)	Bai D. S. et al., 2017 [61] Junna Z. et al., 2017 [168] Zhang W. et al., 2021 [353]
Глипикан-3 (GPC3)	20,0–300,0 нг/мл 26,8–58,8 МАU/мл	44,1 (22,0–66,2)	86,6 (75,0–98,2)	Liu S. et al., 2020 [195] Montalbano M. et al., 2017 [219] Xu D. et al., 2018 [342]
Протеин Гольджи-73 (GP73)	10 у.е. 78–150 нг/мл	65,5 (62,0–69,0)	87,0 (86,0–88,0)	El Zefzafy W. M. et al., 2021 [111] Farag R. M. A. et al., 2018 [118] Jiao C. et al., 2018 [159] N Zekri A. R. et al., 2020 [227] Shaker M. K. et al., 2020 [285]
Антиген плоскоклеточного рака (SCCA)	0,12–3,8 нг/мл	40,1 (24,0–56,1)	66,5 (50,0–83,0)	Liu C. H. et al., 2018 [193] Moldogazieva N. T. et al., 2021 [218]
Иммунный комплекс IgM-антиген плоскоклеточного рака (SCCA-IgM)	N/D	79,5 (70,0–89,0)	50,0 (50,0)	Liu C. H. et al., 2018 [193] Moldogazieva N. T. et al., 2021 [218]
Остеопонтин (OPN)	9,3–642,5 нг/мл	79,0 (61,0–97,0)	77,5 (55,0–100)	Jang E. S. et al., 2016 [156] Khan I. M. et al., 2021 [173] Moldogazieva N. T. et al., 2021 [218] Zhang Y. et al., 2022 [354]
Аннексин А2 (AnnA2)	17,3 нг/мкл	84,8 (83,2–86,4)	70,5 (67,5–73,5)	Reichl P. et al., 2016 [262] Shaker M. K. et al., 2017 [284] Shi J. et al., 2020 [289]

Таблица 1.2 (продолжение)

Биомаркер	Пороговое значение (cut-off)	Se, %	Sp, %	Автор, год
Диккопф-подобный протеин-1 (DKK-1)	1,01–2,15 нг/мл	61,9 (50,0–73,8)	87,4 (80,8–94,0)	El Zefzafy W. M. et al., 2021 [111] Jang E. S. et al., 2016 [156] N Zekri A. R. et al., 2020 [227] Qin Q. F. et al., 2017 [255]
Рецептор тирозинкиназы sAx1 (AXL)	Нет данных	78,9 (76,9–80,8)	79,5 (66,7–92,3)	Chai Z. T. et al., 2021 [89] Dengler M. et al., 2017 [104] Reichl P. et al., 2016 [262]
Гепарин-связывающий фактор роста (MDK)	0,387–0,654 нг/мл	88,5 (87,0–90,0)	Нет данных	Gowhari Shabgah A. et al., 2021 [136] Moldogazieva N. T. et al., 2021 [218] N Zekri A. R. et al., 2020 [227] Vongsuvan R. et al., 2016 [332]
Белок обслуживания минихромосомы MCM6 (MCM6)	Нет данных	71,4	86,2	Reichl P. et al., 2016 [262] Zeng T. et al., 2021 [350]
Тиоредоксин (Trx1)	Нет данных	74,7 (74,5–74,9)	83,6 (79,6–87,5)	López-Grueso M. J. et al., 2019 [201] Reichl P. et al., 2016 [262]
Рецептор-активатор плазминогена (suPAR)	9,56 нг/мл	76,0	90,4	Chounta A. et al., 2015 [96] Loosen S. H. et al., 2021 [200]

Как следует из отдельных исследований и метаанализов, добиться 80%-го уровня чувствительности позволяет использование в диагностике таких специфических белков, как аннексин A2 (AnnA2), гепарин-связывающий фактор роста (MDK), α -1-фукозидаза (AFU), иммунный комплекс IgM-антиген плоскоклеточного рака (SCCA-IgM). Однако при высокой Se диагностическая специфичность определения этих онкомаркеров оказалась низкой и варьировала от 50,0 до 70,5 % [146, 168, 193]. И наоборот, высокоспецифичные (> 90 %) белковые маркеры: гликозилированная L-3 изоформа AFP (AFP-L3), рецептор-активатор плазминогена (suPAR), дез-гамма-карбоксипротромбин (DCP), – показывают низкую Se – от 28,0 до 76,0 % [145, 262, 338]. Таким образом, в настоящее время ни один онкомаркер, взятый по отдельности, не обеспечивает на ранней стадии ГЦК искомой диагностической эффективности.

По этим причинам в настоящее время основной поиск идет в направлении комбинированного применения двух, трех и даже четырех онкомаркеров с различными механизмами экспрессии в процессе канцерогенеза.

Известны комбинации, включающие AFP, AFP-L3, DCP, AnnA2, OPN, диккопф-подобный протеин-1 (DKK-1), рецептор тирозинкиназы sAx1 (AXL), тиоредоксин (Trx1) [145, 323]. Это позволило повысить точность диагностики на уровне площади под этой кривой (AUC, area under curve), равной 0,80–0,87. Однако большинство исследований выполнены с использованием неоднородных по этиологическому фактору клинических групп. Чаще всего этиология ГЦК включала ВГВ, ВГС и алкогольный гепатит [88, 263, 352]. Кроме этого, в исследования включались пациенты, находящиеся на разных стадиях болезни [87, 127, 239]. Очевидно, что присутствие в анализируемых группах больных с продвинутой стадией (III–IV стадия по международной классификации стадий злокачественных новообразований (TNM)) не позволяет оценить значение маркера именно для ранней диагностики ГЦК (I–II стадия по классификации TNM), тем более что при размере опухолевого узла более 2,0 см достаточно эффективны инструментальные методы диагностики (УЗИ, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)), и необходимость применения сывороточных онкомаркеров отпадает.

Исследование отдельных предикторов развития ГЦК способствовало разработке диагностических алгоритмов (шкал). Как правило, в состав формулы входят физиологические параметры индивидуума (пол, возраст, наличие ЦП), биохимические показатели (билирубин, альбумин), содержание биомаркеров ГЦК в крови (AFP, AFP-L3, DCP) и вирусная нагрузка. Одной из первых была опубликована шкала BALAD, предложенная группой японских исследователей [321]. Название шкалы сформировано из первых букв индикаторных показателей: В – билирубин, А – альбумин, L – L3 альфа-фетопротеин, А – альфа-фетопротеин, D – дис-гаммакарбокситротромбин. Позднее формула BALAD была усовершенствована путем более точного подбора коэффициентов к параметрам [125]. Более серьезной модификации формула BALAD была подвергнута в 2014 г. [165, 337]. При этом перечень учитываемых биомаркеров остался прежним, однако биохимические показатели были заменены на пол и возраст пациента. Указанная шкала получила название GALAD и была апробирована в этнических группах

азиатов [67, 127] и в некоторых европейских странах (Италия, Великобритания) [87, 165]. К недостаткам данных формул следует отнести то, что обе шкалы не включают специфические параметры, касающиеся этиологического фактора, приведшего к развитию ГЦК, и поэтому могут быть эффективными у больных ЦП и в то же время недостаточно специфичными для больных, страдающих или перенесших ВГВ или ВГС. Это обусловлено тем, что один из компонентов формулы – AFP – существенно зависит от этиологического агента, вызвавшего поражение печени. При ВГ содержание AFP повышено даже в отсутствие первичного рака печени и коррелирует с активностью печеночных трансаминаз [61]. Поэтому для прогнозирования ГЦК путем определения AFP предложены различные диагностические уровни, отличающиеся у больных ВГ и другими воспалительными заболеваниями печени. Так, пороговое диагностическое значение AFP, при котором диагноз ГЦК считается высоковероятным, составляет 11 нг/мл для больных с отсутствием маркеров ВГ в крови и, наоборот, должно быть увеличено до 59 нг/мл для пациентов с хроническими вирусными поражениями печени [329]. Кроме этого, существуют технические сложности в определении уровня AFP-L3 и большие погрешности его определения у больных с уровнем AFP менее 30 нг/мл. С целью преодоления этого недостатка в Японии разработан специальный анализатор TASWako i30 Immunoanalyzer для определения низкого содержания онкомаркера, но его использование существенно увеличивает стоимость анализа [127]. Вместе с тем уровень другого компонента формул BALAD и GALAD – DCP – зависит не только от размера опухоли, но и от других факторов, таких как дефицит витамина К, недоедание, острая печеночная недостаточность, использование препаратов витамина К и других [338].

Более широкое использование информативных онкомаркеров в диагностических шкалах могло бы лечь в основу эффективной стратегии наблюдения за больными ХГС с целью прогнозирования ГЦК после лечения ПППД.

Таким образом, математические формулы прогноза, в которых учитывается AFP, должны быть разработаны отдельно для категорий больных ВГВ, ВГС

и больных с невирусными поражениями печени. Действительно, в алгоритмах, разработанных в более поздний период, каждая шкала ориентирована на применение в конкретной группе риска. В связи с тем, что до периода введения массовой вакцинации населения против ВГВ основной группой риска развития ГЦК были больные ХГВ, наибольшее количество диагностических шкал разработано именно для этой категории пациентов. В последнее десятилетие в развитых странах наблюдается превалирование в структуре факторов риска развития ГЦК доли ХГС, что диктует необходимость разработки для больных, завершивших лечение ПППД, самостоятельной диагностической шкалы.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились в период с 2017 по 2022 гг. на территории Северо-Восточной Азии: Иркутская область (Российская Федерация), Республика Саха-Якутия (Российская Федерация) и Монголия. Сбор биологического материала осуществлялся в ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница», ОГАУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр», ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск), ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница», ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», ГБУ РС(Я) – МЦ «Горная центральная районная больница» (Республика Саха (Якутия)), ГБУ РС(Я) «Намская центральная районная больница» (Республика Саха (Якутия)), ГАУ РС(Я) «Хангаласская центральная районная больница» (Республика Саха (Якутия)), Национальном центре по изучению инфекционных болезней (г. Улан-Батор, Монголия), Национальном онкологическом центре Монголии (г. Улан-Батор, Монголия). Протоколы исследований соответствовали Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» [130]. Информированное согласие было получено от каждого участника исследования, а проведение настоящей работы было одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 4 от 06.04.2017). Обследуемые лица дали отдельное согласие на проведение генетического исследования.

Иркутская область, Республика Саха (Якутия) и Монголия географически расположены в Северо-Восточной Азии и характеризуются большой площадью и низкой плотностью населения. Иркутская область занимает площадь 775 тыс. км², численность населения составляет 2,39 млн человек [26]. Монголия имеет площадь более 1570 тыс. км² и население 2,75 млн человек [13]. Республика

Саха (Якутия) занимает самую большую площадь среди субъектов РФ – 3 083 тыс. км², на которой проживает около 1 млн человек, при этом плотность населения составляет всего 0,32 человека на км² [12]. Представленные субъекты являются сопредельными регионами, сопоставимы по демографическим показателям, однако существенно отличаются по этническому составу. На территории Иркутской области, по данным переписи населения, преобладают европеоиды – более 90 % [26]. Населения Республики Саха (Якутия) преимущественно представлено якутами и русскими. В центральной зоне Республики, где проводились исследования, проживает 184,6 тыс. человек, из них 90 % составляет коренное население – якуты [32]. Распространены смешанные браки, однако за счет низкой миграции населения информация о родословной в семьях хорошо документирована. В Монголии представители монголоидов составляют достаточно однородную популяцию (96,0 %) [13].

Для сравнительного анализа клинических и лабораторных проявлений ГС и ГЦК использовали метод анкетирования и ретроспективный анализ медицинской документации. Европеоидная раса была представлена пациентами из Иркутской области, европейской внешности и с отсутствием в семейном анамнезе смешанных браков. Представители монголоидной расы проживали в г. Улан-Баторе и в центральных аймаках Монголии. Представители тюркоязычного населения Северо-Восточной Азии – якуты – преимущественно проживали в г. Якутске и улусах центральной зоны.

Обследование пациентов из Республики Саха (Якутия) проводилось при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 18-415-140001 «Персонализированный прогноз клинического течения и исхода вирусного гепатита С в первичный рак печени в популяции якутов-мужчин в зависимости от полиморфизма генов, расположенных на X хромосоме и вовлеченных в TLR7-опосредованный путь передачи сигнала» (автор диссертации – соисполнитель проекта). Сбор биологического материала от больных в Монголии осуществлялся в рамках гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 16-54-44047 «Сравнительное исследование

генетического полиморфизма больных вирусным гепатитом С в этнически близких популяциях Монголии и Бурятии с целью объяснения феномена преобладания 1b генотипа на территории Монголии» (автор диссертации – соисполнитель проекта). Для транспортировки биологических проб с использованием холодной цепи с учетом таможенных требований предварительно было получено заключение (разрешительный документ) Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения № RU/2017/02-50717/17.

2.1 Общая характеристика обследуемых больных

Для сбора данных была разработана информационная карта, включающая жалобы больного, данные анамнеза, результаты лабораторного и инструментального обследований и лечебные мероприятия. Количество употребляемого алкоголя и степень алкогольной зависимости оценивали путем анкетирования, используя шкалу Audit [60]. Употребление алкоголя расценивали как регулярное при значении свыше 16 баллов по указанной шкале.

Всего было обследовано 2227 человек, в том числе больных острым гепатитом С (ОГС) – 17, ХГС – 633, ГЦК – 419, пациентов со СК вируса – 228. Контрольную группу составили 868 практически здоровых лиц и 62 больных ЦП неинфекционной этиологии (Таблица 2.1) По этническому составу представителей европеоидов было 849 человек, монголоидов – 764, тюркоязычного населения Северо-Восточной Азии – 614. Все обследуемые самоидентифицировали себя как русские, якуты или монголы и постоянно проживали на своих территориях.

По половозрастному составу статистически значимых отличий между опытными и контрольными группами, а также между исследуемыми этническими группами не обнаружено.

Критерии исключения: наличие сопутствующей патологии печени другой этиологии (гепатит В, болезнь Вильсона – Коновалова, аутоиммунный гепатит, наследственный гемохроматоз, алкогольная болезнь печени, токсический гепатит); ВИЧ-инфекция; отказ от подписания информированного согласия.

Таблица 2.1 – Характеристика обследованных больных, включенных в исследование

Группа		Иркутская область (русские)	Республика Саха (Якутия) (якуты)	Монголия (халха-монголы)
Больные ХГС	Всего	238	199	196
	Мужчины, <i>n</i> (%)	119 (50,0)	99 (49,8)	81 (41,3)
	Женщины, <i>n</i> (%)	119 (50,0)	100 (50,2)	115 (48,7)
	Средний возраст	46,3 ± 13,9	47,0 ± 18,3	44,0 ± 12,6
Больные ОГС	Всего	17	0	0
	Мужчины, <i>n</i> (%)	9 (52,9)	–	–
	Женщины, <i>n</i> (%)	8 (47,1)	–	–
	Средний возраст	37,1 ± 8,3	–	–
Пациенты со СК вируса	Всего	70	96	62
	Мужчины, <i>n</i> (%)	36 (51,4)	48 (50,0)	28 (45,2)
	Женщины, <i>n</i> (%)	34 (48,6)	48 (50,0)	34 (54,8)
	Средний возраст	43,3 ± 15,1	42,1 ± 19,6	46,3 ± 11,0
Больные ГЦК, ассоциированной с HCV	Всего	105	195	119
	Мужчины, <i>n</i> (%)	55 (52,4)	108 (55,4)	75 (63,0)
	Женщины, <i>n</i> (%)	50 (47,6)	87 (44,6)	44 (37,0)
	Средний возраст	63,1 ± 7,2	63,6 ± 12,6	61,7 ± 10,9
Контроль: здоровые люди	Всего	357	200	311
	Мужчины, <i>n</i> (%)	149 (41,7)	100 (50,0)	134 (43,1)
	Женщины, <i>n</i> (%)	208 (58,3)	100 (50,0)	177 (56,9)
	Средний возраст	43,4 ± 22,7	44,8 ± 18,4	41,4 ± 21,2
Контроль: ЦП неинфекционной этиологии	Всего	62	0	0
	Мужчины, <i>n</i> (%)	32 (51,6)	–	–
	Женщины, <i>n</i> (%)	30 (48,4)	–	–
	Средний возраст	54,6 ± 10,2	–	–

2.2 Характеристика больных острым, хроническим гепатитом С и пациентов со спонтанным клиренсом вируса

Диагноз ГС устанавливали, в соответствии с рекомендациями, на основании данных анамнеза, клинического обследования, определения активности печёночных трансаминаз, анти-HCV IgG и РНК HCV [27].

Под нашим наблюдением находились 17 больных ОГС европеоидной расы, в том числе 9 мужчин и 8 женщин. Острое течение характеризовалось наличием преджелтушного периода (100 %), субфебрилитета (17,6 %), желтухи (88,2 %), увеличением печени (47,1 %), селезенки (17,6 %). В преджелтушном периоде у всех больных выявлялся астеновегетативный и/или диспептический синдром в виде слабости, плохого аппетита, тошноты, послабления стула, повышенной утомляемости, снижения работоспособности. У больных ОГС при биохимическом анализе крови выявлялось повышение активности печеночных трансаминаз более 10–50 норм (среднее значение АЛТ при поступлении – 1535,3 МЕ/л). Повышение билирубина отмечено у 16 (94,1 %) пациентов при среднем значении билирубинемии 153,5 мкмоль/л. У всех больных были выявлены анти-HCV, антитела к NS-антигенам HCV и РНК HCV в крови.

У большинства больных ХГС клинические проявления острого периода отсутствовали, и гепатит был диагностирован в стадии хронического течения. Всего в исследование были включены 633 человека. У половины больных (52,5 %) гепатит протекал со скудной симптоматикой или бессимптомно. Ведущей жалобой были проявления астеновегетативного и/или диспептического синдрома. Тяжесть и боли в правом подреберье отмечали 28,1 % больных. При объективном обследовании у 5,5 % наблюдалась желтушность кожных покровов или субиктеричность склер, у 29,1 % обнаруживалось увеличение печени, у 10,3 % – увеличение селезёнки. У всех больных были выявлены анти-HCV IgG и РНК HCV. Стадию ФП определяли с помощью аппарата «Echosens FibroScan-502» (Франция), оценивая полученные результаты по шкале METAVIR: F0 (1,5–5,8 кПа) – отсутствие фиброза; F1 (5,9–7,2 кПа) – портальный фиброз, без септ; F2 (7,3–

9,5 кПа) – портальный фиброз и единичные септы; F3 (9,6–12,5 кПа) – множественные септы без цирроза; F4 (> 12,5 кПа) – цирроз [64]. ЦП был диагностирован на основании клинико-лабораторных данных, эластометрии печени, результатов УЗИ. Степень тяжести ЦП определяли по шкале Чайлда – Пью [95, 253].

Первый генотип HCV был выявлен у 461 (72,8 %) больного, второй – у 42 (6,6 %), третий – у 123 (19,5 %). Сочетание у одного больного нескольких генотипов вируса обнаружено в 7 (1,1 %) случаях. Сравнительный анализ клинической картины в исследуемых этнических группах проводили на момент первого обращения больных, до проведения противовирусной терапии. Противовирусное лечение у больных из этнической группы европеоидов осуществляли комбинацией омбитасвир + паритапревир + ритонавир + дасабувир (генотип 1) или софосбувир + даклатасвир (генотипы 1, 2, 3). У всех больных был достигнут вирусологический ответ, а через 24 недели констатирован УВО. Диспансерное наблюдение за пациентами ХГС осуществлялось 1 раз в 6 месяцев и включало осмотр, общеклинические и биохимические анализы, эластометрию печени, УЗИ органов брюшной полости. При необходимости выполнялась КТ или МРТ печени.

Более подробный клинический анализ больных ХГС представлен в Главе 3 (Раздел 3.1 «Сравнительная клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита С у представителей различных этнических групп»).

С целью формирования группы пациентов со СК HCV были отобраны лица, имеющие анти-HCV в крови при отрицательных результатах определения анти-NS3 IgG, анти-NS4 IgG и РНК HCV. В работе использовали критерии клинико-лабораторного подтверждения СК, регламентированные санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С» [30].

Всего в исследование было включено 228 человек с документированным СК. Доля мужчин составила 49,1 %, женщин – 50,9 %. Средний возраст больных – 43,9 года. Пациенты находились на диспансерном наблюдении не менее 2 лет,

и при повторных отрицательных результатах определения РНК HCV у них констатировали спонтанное выздоровление в случае отсутствия в анамнезе противовирусного лечения.

2.3 Характеристика больных гепатоцеллюлярной карциномой, ассоциированной с гепатитом С

Всего в исследование было включено 419 больных ГЦК. Диагноз ГЦК устанавливали с учетом критериев европейской ассоциации по изучению болезней печени [107]. Больные наблюдались и лечились в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (Иркутск), ГБУЗ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», Национальном онкологическом центре Монголии (г. Улан-Батор, Монголия). У части больных диагноз был верифицирован морфологически путем гистологического исследования биоптата печени. Ассоциация ГЦК с HCV подтверждена у всех больных выявлением анти-HCV и/или РНК HCV. Факторы риска развития ГЦК в исследуемых этнических группах анализировались по результатам анкетирования и анализу медицинской документации.

У 41 (9,7 %) больного заболевание было выявлено на I стадии болезни по классификации TNM, у 69 (16,5 %) – на II стадии, у 203 (48,5 %) – на III стадии, у 106 (25,3 %) – на IV терминальной стадии. Для оценки диагностической значимости онкомаркеров из числа европеоидов была сформирована отдельная группа из 55 больных, диагностированных на ранних стадиях онкологического процесса (I–IIA). Для лабораторных исследований использовались пробы крови, полученные до проведения оперативного лечения или процедуры локальной деструкции опухоли.

Более подробный клинический анализ больных ГЦК представлен в Главе 3 (Раздел 3.2 «Сравнительная клинико-лабораторная характеристика гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с гепатитом С, у представителей исследуемых этнических групп»).

2.4 Методы исследования

После забора крови все образцы центрифугировали и полученную плазму и/или сыворотку хранили в замороженном состоянии при $-74\div-76$ °С. Выделенную из эпителиальных клеток ДНК сохраняли до проведения анализа при тех же условиях.

2.4.1 Рутинные методы лабораторной диагностики

Выполнение общеклинических, биохимических, серологических, молекулярно-генетических анализов осуществлялось в медицинских учреждениях, в которых наблюдались и лечились пациенты. Как правило, исследования проводились на автоматических анализаторах. Биохимическое исследование включало определение активности АЛТ, аспаратаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), уровня билирубина, глюкозы, общего белка, альбумина, сывороточного железа, креатинина, мочевины, холестерина, триглицеридов. Определение анти-HCV осуществлялось при иммуноферментном анализе. Диагностика включала проведение подтверждающего теста с NS-антигенами вируса.

Для выявления HCV РНК в сыворотке крови использовали тест-системы «АмплиСенс-HCV» производства ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» (Россия). Генотипирование вируса осуществляли с использованием набора «АмплиСенс-HCV-генотип» производства ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» (Россия).

2.4.2 Определение однонуклеотидных полиморфизмов генов

В опытных группах и группах сравнения были выполнены генетические исследования 24 SNP девятнадцати генов: *IFNL1* (rs30461); *IFNL3* (rs12979860 и rs8099917); *IFNL4* (rs368234815); *CD209* (rs4804803); *TLR3* (rs3775291 и rs13126816); *TLR7* (rs179008 и rs179009); *TLR8* (rs3764879 и rs3764880); *IFITM3*

(rs12252); *MyD88* (rs6853); *IFIH1* (rs1990760); *IRAK1* (rs3027898); *HNF4α* (rs4812829 и rs6031552); *TGFB2R* (rs4522809); *TAB3* (rs1000129516); *MECP2* (rs1734791); *ELK1* (rs1000619237); *NAT2* (rs1495741); *GPC3* (rs2267531); *XPO-5* (rs11077).

При выборе SNP предпочтение отдавалось полиморфизмам генов, кодирующих синтез рецепторов или адаптерных молекул, а также генов, локализованных на X-хромосоме и вовлеченных в TLR7 сигналинг. Кроме этого, в исследование был включен картированный на X-хромосоме ген *GPC3*, продуктом которого является белок гепаран сульфат протеогликан – глипикан-3. Глипикан-3 в разных условиях может выступать как в качестве фактора экспрессии ряда генов, так и в качестве фактора супрессии протоонкогенов, в связи с чем играет ключевую роль в регуляции роста раковых клеток [361].

Выделение ДНК их эпителиальных клеток буккального соскоба проводили с помощью комплекта реактивов ООО «Литех» (Москва). Генотипирование SNP осуществляли в ПЦР с использованием амплификатора Rotor-Gene Q (Qiagen Hilden, Германия) в режиме реального времени. Анализ генотипов *IFNL3* осуществляли с помощью набора реагентов для определения SNP rs8099917 и rs12979860 «АмплиСенс» производства ГБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора» (Россия). Для проведения амплификации определённых участков других генов использовали праймеры и зонды собственного дизайна, синтезированные Lumiprobe GmbH, ООО «Биотех-Индустрия», ООО «Литех» (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Вариабельные сайты генов, праймеры и технические условия постановки ПЦР в режиме реального времени

№	Ген, SNP	Локализация, характер замены	5'->3' праймеры и зонды для ПЦР-РВ	Длина ПЦР-продукта (п. н.)	Температура отжига (°C)
1	<i>IFNL1</i> , rs30461	Хромосома 19; экзон, не синонимическая; Asn188Asp	F GAAGGAGTAGGGCTCAGCGC R ACGCGAGACCTCAAATATGTGG 5'-(FAM)-GACGTTCTCAGACAC(A-LNA)GGT(C-LNA)C-(RTQ1) 5'-(R6G)-TGACGTTCTCAGACACA(G-LNA)GT(T-LNA)C-(BHQ2)	111	60
2	<i>IFNL4</i> , rs368234815	Хромосома 19; миссенс-мутация	F CCTGCTGCAGAAGCAGAGAT R GCTCCAGCGAGCGGTAGTG 5'-(R6G)-AT-CGC-A(G-LNA)A-(A-LNA)(G-LNA)G-CC-(BHQ1) 5'-(FAM)AT-CGC-A(G-LNA)(C-LNA)(G-LNA)-GC-CC-(BHQ1)	127	58
3	<i>CD209</i> , rs4804803	Хромосома 19; зона промотора	F ACTGTGTTACACCCCTCCACTAG R AGGAAAGCCAGGAGGTCACA 5'(R6G)-CTGC-(C-LNA)(C-LNA)(A-LNA)-CCCTTGC-(BHQ1) 5'(FAM)-CTGC(C-LNA)(T-LNA)(ALNA)-CCCTTGC-(BHQ1)	91	60
4	<i>TLR3</i> , rs3775291	Хромосома 4; экзон, не синонимическая; Leu412Phe	F CCAAGAGAAAGCATCACTCTATTTTTG R GTTTGCGAACTTTGACAAATGAAACATT 5'(R6G)-CCCTTACA(C-LNA)ATA(T-LNA)T(C-LNA)AACC-(BHQ2) 5'(FAM)-CCCTTACA(C-LNA)ATA(C-LNA)T(C-LNA)AACC-(RTQ1)	112	65
	<i>TLR3</i> , rs13126816	Хромосома 4; интрон	F GCAACGGAAAAGGCAATCTAGAAGA R AAGTCTTGAAGTTCAGTGAGCGA 5'(R6G)-AACCTCC(C-LNA)AT(T-LNA)TT(G-LNA)CTC(BHQ2) 5'(FAM)-ACCTCC(C-LNA)AT(C-LNA)TT(G-LNA)CTC(RTQ1)	65	65
5	<i>TLR7*</i> , rs179008	Хромосома X; экзон, не синонимическая, Gln11Leu	F GGTGTTTCCAATGTGGACACTG R ACATCCAGAGTGACATCACAGG 5'(FAM)-TTATGTTAAAAAGGATAAGAATT(A-LNA)G(T-LNA)C-(RTQ1) 5'(R6G)-TTATGTTAAAAAGGATAAGAATT(T-LNA)G(T-LNA)C-(BHQ2)	123	60
	<i>TLR7*</i> , rs179009	Хромосома X; интрон 2	F TTTGCTAAAGAGCTAAGATGCTAA R TTCAGCTGTCTAAACAGCATCC 5'(FAM)-GTAAC TGACAAATACA(G-LNA)TC(T-LNA)TGG-(RTQ1) 5'(R6G)-GTAAC TGACAAATACA(T-LNA)C(G-LNA)TGG-(BHQ2)	110	60

Таблица 2.2 (продолжение)

№	Ген, SNP	Локализация, характер замены	5'->3' праймеры и зонды для ПЦР-РВ	Длина ПЦР- продукта (п. н.)	Темпера- тура отжига (°C)
6	<i>TLR8*</i> , rs3764879	Хромосома X; промотор, 129G>C	R TCVTCATTGTTCTGGGACCT F AGATGAARACCTGAAACAACGT 5'-(FAM)-GACTACGGAATGT(G-LNA)AAGT(A-LNA)C-RTQ 5'-(R6G)-GACTACGGAATGTG(A-LNA)AGT(C-LNA)C-BHQ2	74	50
	<i>TLR8*</i> , rs3764880	Хромосома X; старт кодон: +1G>A	F 5'-AGRCATTTTCAGGAAGTT R 5'-TTTTCTGGGTCAGAAACC 5'-(FAM)-AGA(A-LNA)AC(A-LNA)T(G-LNA)GTAAG 5'-(R6G)-AGA(A-LNA)AC(G-LNA)TGG(T-LNA)AAG	174	54
7	<i>IFITM3</i> rs12252	Хромосома 11; миссенс-мутация	F GGACACCATGAATCACACTGTC R TGAGCATTCCTGGGGCCATA 5'-(FAM)TTCTTCTCTCCTGTCAAC(A-LNA)G(C-LNA)G(RTQ1) 5'-(R6G)CTTCTTCTCTCCTGTCAA(C-LNA)AG(T-LNA)G(BHQ2)	281	60
8	<i>MyD88</i> , rs6853	Хромосома 3; 3'UTR	F ATTTAGCTGCCATGCACCTGTC R GCGTACAAAACATGTAGAAGATGC 5'-(FAM)-GGGCATTTTAAAGCCAT(C-LNA)TC(A-LNA)AG-(RTQ1) 5'-(R6G)TGGGCATTTTAAAGCCA(T-LNA)CTC(G-LNA)A-(BHQ2)	83	60
9	<i>IFIH1</i> , rs1990760	Хромосома 2; экзон, не синонимическая; Ala946Thr	F CATTTCAGATGATTTTACCATTTA R GATTCTTTCCCTTTGATACTTATAG 5'-(FAM)-TTTACATTGTAAGAGAAA(C-LNA)AAA(A-LNA)CAC- (RTQ1) 5'-(R6G)CTTTACATTGTAAGAGAAA(C-LNA)AAA(G-LNA)CA- (BHQ2)	124	65
10	<i>IRAK1*</i> , rs3027898	Хромосома X; не кодирующая 3' часть гена	F 5'-AGATGAARACCTGAAACAACGT R 5'-TCVTCATTGTTCTGGGACCT 5'-(FAM)-GACTACGGAATGT(G-LNA)AAGT(A-LNA)C-RTQ 5'-(R6G)-GACTACGGAATGTG(A-LNA)AGT(C-LNA)C-BHQ2	95	58

Таблица 2.2 (продолжение)

№	Ген, SNP	Локализация, характер замены	5'->3' праймеры и зонды для ПЦР-РВ	Длина ПЦР- продукта (п. н.)	Темпера- тура отжига (°C)
11	<i>HNF4α</i> , rs4812829	Хромосома 20, интрон	F GATAAGAAGGGGTGGGCTGA R CCTATCTCTTCACTTGTCTG (FAM)-AGCAGCATCTTCAA(A-LNA)TG(C-LNA)TCTA-(RTQ1) (R6G)-AGCAGCATCTTCAA(G-LNA)TGC(T-LNA)CTA-(BHQ2)	149	50
	<i>HNF4α</i> , rs6031552	Хромосома 20, экзон	F CATCACCTTCCCATCCT R TGGAGCCCCAAAATTGTTTT FAM-AATTCAGTCTT(C-LNA)AG(A-LNA)CCC-RTQ1 R6G-AATTCAGTCTT(C-LNA)G(C-LNA)CCC-BHQ2	98	52
12	<i>TGFB2R</i> , rs4522809	Хромосома 3; 5kb ниже рамки считывания	F TTTCCTTGTTTTTGTACACC R TTATCATTAGGTCTGTCCAGA FAM-CACACAGTAGCCTAG(A-LNA)GA(C-LNA)A-RTQ1 R6G-CACACAGTAGCCTAG(G-LNA)G(A-LNA)CA-BHQ2	86	58
13	<i>TAB3*</i> , rs1000129516	Хромосома X; интрон	F CTGCTGTGTCTCCTCCAA R GATAGGTTACAGAAGTGAA [FAM]GTTGGTTTTGGGTCCT[G-LNA]C[BHQ1] [R6G]GTTGGTTTTGGGTCCT[C-LNA]C[BHQ1]	56	58
14	<i>MECP2*</i> , rs 1734791	Хромосома X; интрон	F 5'-ACAGAATAGTCATAAAATC R 5'-AAGTGCTGGGCCACCA 5'-(FAM)-AAACAGATGA(T-LNA)AAAAG(A-LNA)AA-RTQ1 5'-(R6G)-AAACAGATGA(T-LNA)AAAAG(T-LNA)AA-BHQ2	136	48
15	<i>ELK1*</i> , rs1000619237	Хромосома X; интрон	F CCTCATGGGACTCACATTCT R TCACTGTCTGACACACTGTG [FAM]AGACAGACAACAAA[C-LNA]AAGTAAC[BHQ1] [R6G]AGACAGACAACAAA[G-LNA]AAGTAAC[BHQ1]	77	58
16	<i>NAT2</i> , rs1495741	Хромосома 8, tag-SNP, гена N- ацетил-трансферазы 2	F AGCCTCTCTCAGGAAAGGAGCA R GCCACTCATGGTCACTTCGGC [R6G]AAGCTACTGTGAA[T-LNA]GCCCA[C-LNA]ATT[BHQ2] [FAM]AAGCTACTGTGAAT[G-LNA]CCCA[T-LNA]ATT[RTQ1]	134	65

Таблица 2.2 (продолжение)

№	Ген, SNP	Локализация, характер замены	5'→3' праймеры и зонды для ПЦР-РВ	Длина ПЦР- продукта (п. н.)	Темпера- тура отжига (°С)
17	<i>GPC3*</i> , rs2267531	Хромосома X; промотор гена глипикана-3	F GTCCCTGAACGCGACTATTT R AGCTTGTGCCAGCTCTTT [R6G]TCTGAGGAGCTTCCCG[C-LNA]GA[BHQ1] [FAM]TCTGAGGAGCTTCCCG[G-LNA]GA[BHQ1]	145	60
18	<i>XPO-5</i> , rs11077	Хромосома 6, ген экспортина-5	F GAATCTGGTCACCTGATGGG R TTGTGCCTGAGTGGACCTTGA [FAM]GGACCAGGGCTGGG[LNA-A]AGT[BHQ1] [R6G]GGACCAGGGCTGGG[LNA-C]AGT[BHQ1]	192	62

Примечание: п. н. – пары нуклеотидов; * – гены, локализованные на X-хромосоме

Исследования по созданию опытных образцов ПЦР-тест-наборов проводили в соответствии с требованиями ГОСТ Р57175-2016 «Требования к качеству и безопасности ПЦР-наборов, проведению исследований и испытаний с использованием метода ПЦР при идентификации целевых таксонов микрофлоры, растений и генетически модифицированных организмов (с поправкой)» и ГОСТ Р56919-2016 «Организация испытаний ПЦР-наборов, используемых для идентификации целевых таксонов микрофлоры, растений и генетически модифицированных организмов. Требования к качеству, безопасности, транспортированию и хранению». Испытания проводились по следующему протоколу. В качестве матрицы использовалась ДНК, выделенная из щечного соскоба, в концентрации 5–10 мкг на ПЦР. Всего в параллельных исследованиях использовано 20 образцов ДНК от 20 различных больных. В качестве положительного контроля на каждый аллель выбирался гомозиготный образец, подтвержденный не менее чем трехкратным независимым тестированием в трех различных ПЦР. Отрицательным контролем выступала деионизированная вода с электропроводностью не более 18 мегаом.

Для проведения ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) для всех вышеуказанных наборов праймеров и зондов использовались следующие реактивы: 5-кратный ПЦР-буфер (Интерлабсервис, Россия); вышеназванные праймеры и зонды (см. Таблицу 2.2) производства НПО Синтол (Россия) в концентрации 100 мМ; раствор сульфата магния концентрацией 50 мМ (Интерлабсервис); раствор 10-кратных нуклеотидтрифосфатов (Интерлабсервис); бидистиллированная вода; Taq-полимераза (Интерлабсервис). Во всех случаях перед постановкой ПЦР-РВ в объеме 1 мл готовился 2-кратный мастер-микс ПЦР-РВ смеси в следующем составе: 2-кратный ПЦР-буфер (Интерлабсервис); праймеры, приведенные в Таблице 2.2, в концентрации 1 мМ; зонды, приведенные в Таблице 2.2, в концентрации 0,2 мкМ; сульфат магния концентрацией 5 мМ (Интерлабсервис); 2-кратная концентрация нуклеотидтрифосфатов (Интерлабсервис); бидистиллированная вода; Taq-полимераза (Евроген) в концентрации 0,5 единицы на реакцию. Объем реакции после добавления равного количества испытуемой

ДНК составлял 15 мкл. ПЦР-РВ проводился в специализированных пробирках объемом 0,2 мл. Режим амплификации: активация Taq-полимеразы (Евроген) 95 °С – 5 мин, согласно протоколу производителя; 45 циклов амплификации – 95 °С – 15 с, плавление, отжиг 50 °С – 15 с, элонгация 72 °С – 15 с. Оценка эффективности дискриминации аллелей определялась на одной и той же группе образцов ДНК, выделенных от 20 различных больных, при наличии гомозиготного положительного контроля. Для каждого теста проведена количественная сравнительная оценка интенсивности флуоресценции по каждому из генетических полиморфизмов. За критерий необходимой и достаточной флуоресценции выбирался порог, определяемый каждым амплификатором автоматически. В случае недостаточной флуоресценции или отсутствия дискриминации аллелей разработанный тест считался непригодным для использования.

Для определения SNP гена *NAT2* использовался разработанный нами оригинальный метод определения генотипа человека, связанного с ацелированием ксенобиотиков, основанный на идентификации полиморфизма гена *NAT2* rs1495741 с помощью ПЦР-РВ. На предложенный способ получен патент РФ на изобретение [23] (Приложение А).

2.4.3 Определение онкомаркеров в сыворотке крови иммуноферментным и хемилюминесцентным анализами

Для определения уровня онкомаркеров в крови использовали иммунохимический анализатор с хемилюминесцентной технологией AbbottTM Architect i2000SR и иммуноферментный анализатор PerkinElmer Victor3TM Plate Reader. Производители диагностических наборов и технические характеристики определения онкомаркеров представлены в Таблице 2.3.

Лабораторные исследования осуществлялись в НИИ биомедицинских технологий ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Таблица 2.3 – Технические характеристики тест-систем для определения онкомаркеров, используемых в работе

№	Маркер (его аббревиатура)	Наименование тест-системы, каталожный № (производитель)	Чувствительность (нГ/мл)
1	Альфа-фетопротеин (AFP)	Architect AFP, B3p360 (Abbott)	2,00
2	Альфа-фетопротеин-L3 (AFP-L3)	ELISA Kit for Alpha-Fetoprotein Lens Culinaris Agglutinin, SEB117Hu (Cloud-Clone Corp)	0,239
3	Аннексин А2 (AnnA2)	ELISA Kit for Annexin A2, SEB944Hu (Cloud-Clone Corp)	0,061
4	Гепарин-связывающий фактор роста Midkine (MDK)	ELISA Kit for Midkine, SEA63Hu (Cloud-Clone Corp)	0,055
5	Глипикан-3 (GPC3)	ELISA Kit for Glypican 3, SEA971Hu (Cloud-Clone Corp)	0,057
6	Дез-гамма- карбокситромбин (DCP)	Human protein induced vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) ELISA Kit (CSB-E13343h)	0,312
7	Диккопф-подобный протеин-1 (DKK-1)	ELISA Kit for Dickkopf related protein 1, SEA74Hu (Cloud-Clone Corp)	0,056
8	Остеопонтин (OPN)	Human Osteopontin Platinum ELISA/BMS 2066 (Affymetrix eBioscience)	0,260
9	Протеин Гольджи-73 (GP73)	ELISA Kit for Golgi protein 73, SEB668Hu (Cloud-Clone Corp)	0,229

2.4.4 Определение уровня экспрессии miR-122 в плазме крови методом ПЦР-РВ

Для получения плазмы забор крови производили натошак из локтевой вены одноразовой иглой в вакуумную пробирку типа «Vacuett®». Образцы плазмы пациентов с ОГС были собраны во время госпитализации, в острый желтушный период болезни; у больных ХГС и ГЦК – во время диспансерного наблюдения. Кровь центрифугировали, затем отбирали плазму в количестве не менее 500 мкл отдельными наконечниками с аэрозольным барьером в стерильные пробирки объемом 1,5 мл и замораживали при $-74\div-76$ °С.

Выделение общей РНК из плазмы крови, содержащей фракцию зрелых микроРНК, проводили с использованием набора «Рибо-преп-100» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) в соответствии с протоколом фирмы-производителя. Количественное определение выделенной РНК осуществляли на флуориметре Qubit-4™ (Invitrogen, США) с использованием набора реактивов Qubit microRNA Assay Kit-100 для количественного определения микроРНК (5–

100 нг) (Thermo Fisher Scientific, США) согласно протоколу производителя. Расчет концентрации РНК в пробе производился автоматически с помощью калибровочной кривой. Выход «чистой» РНК составлял от 0,5 до 30 мкг/мл. Реакция обратной транскрипции осуществлялась с использованием набора MMLV RT kit (Евроген, Россия) для синтеза кДНК на РНК-матрице и «stem-loop»-праймеров (20 мкМ) к определенным микроРНК-hsa-miR-122, U6snRNA (TaqManmicroRNA Assays, Thermo Fisher Scientific, США). Среднее значение относительного уровня miR-122 определяли после проведения ПЦР-РВ в двух экземплярах для каждого образца на приборе Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия). Относительные значения экспрессии miR-122 были рассчитаны по формуле $2^{-\Delta\Delta CT}$ с использованием U6 snRNA в качестве референсной РНК [198]. Результаты $\Delta CT = miR122 Ct - U6 Ct$ были нормализованы по отношению к группе здоровых лиц. Результаты определения miR-122 в группах представляли в относительных единицах (ОЕ) как среднюю арифметическую величину и ошибку средней арифметической.

2.5 Постановка эксперимента на крысах по моделированию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы

Исследование проводилось в Институте перспективных биологических исследований (IAB, Institute for Advance Biosciences) Университета Гренобль-Альпы (Франция) при финансовой поддержке гранта Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Федеральной целевой программы проведения исследований по приоритетным направлениям с участием научно-исследовательских организаций и университетов российско-французской Партнерской программы Юбера Кюрьена «Колмогоров» (контракт № 14.616.21.0098; уникальный идентификационный номер проекта RFMEFI61618X0098) (автор диссертации – соисполнитель гранта с российской стороны).

Эксперимент на животных был одобрен комитетом по этике GIN № 004 Университета Гренобль-Альпы.

Четырнадцать самцов крыс породы *Fischer 344* в возрасте 6 недель содержались на стандартной диете со свободным доступом к пище и воде. Крысы содержались в индивидуально вентилируемых клетках при постоянной температуре и влажности воздуха. Состояние питания крыс контролировалось ежедневным взвешиванием, и добавлением богатой белком пищи к стандартному рациону крыс в случае потери веса. Корм оставался в клетках в течение 3–4 часов, прежде чем животных умерщвляли. Все животные получили гуманное обращение в соответствии с руководящими принципами гуманного обращения в экспериментальных лабораториях.

Для эксперимента использовали опубликованную ранее модель развития печеночно-клеточного рака у крыс, индуцированного введением животным диэтилнитрозамина (ДЭН) [160]. Данная модель (крыса – ДЭН) позволяет достичь патологического перерождения печени через стадии фиброза в цирроз и развития рака в среднем за 14 недель.

Еженедельно подопытным крысам внутрибрюшинно вводили разведенный в оливковом масле ДЭН (Sigma-Aldrich, Германия) в дозе 50 мг/кг веса. Введение препарата осуществляли еженедельно в течение 14 недель с последующим 6-недельным интервалом ожидания (Рисунок 2.1).

По прошествии 14 недель у крыс поэтапно развивался печеночно-клеточный рак на фоне цирроза печени. Крысы того же возраста, которым не проводили инъекции, были использованы в качестве контроля. По окончании эксперимента отбирались сыворотки крови. На 20-й неделе наблюдения животных выводили из эксперимента с использованием изофлурана. После забора аутопсийного материала печень каждой крысы была взвешена, визуально определялись количество и размер опухолевых узлов. Ткани печени фиксировали в растворе 10%-го формалина (Sigma-Aldrich, США) и заключали в парафин. С каждого блока готовили срезы толщиной 4 мкм. Для гистологического исследования использовали окрашенные гематоксилин-эозином срезы. Наличие и степень фиброза печени выявляли с помощью красителя сириуса красного (Sigma-Aldrich, США). После окраски выраженность фиброза определяли количественно с

использованием программного обеспечения ImageJ (НИН, США) на 10–15 случайно выбранных полях при 4-кратном увеличении объектива. Микрофотографии осуществляли на микроскопе Olympus BX41.



Рисунок 2.1 – Дизайн эксперимента. Схема стимулирования развития ГЦК у крыс с использованием диэтилнитрозамина (ДЭН)

Забор крови для определения онкомаркеров проводили из брюшной аорты. Сыворотка готовилась путем центрифугирования после коагуляции. Уровни AFP и OPN в сыворотке крови крыс измеряли с помощью ИФА-наборов для определения крысиного AFP ELISA (Aviva Systems Biology, ОКЕН00252) и крысиного OPN ELISA (Abcam, ab205076). Контролем служили здоровые крысы, которые не получали инъекции ДЭН. Всего в эксперименте было задействовано 14 животных, в том числе 10 были включены в опытную и 4 – в контрольную группу.

2.6 Методы статистической обработки материала

Проведено одномоментное многоцентровое выборочное неконтролируемое сравнительное исследование типа «случай-контроль» в параллельных группах пациентов с ОГС, ХГС с различной степенью фиброза печени, ГЦК, ЦП неинфекционной этиологии и здоровых добровольцев.

Статистическую обработку первичных данных проводили с использованием общепринятых методов статистики, включающих в себя сравнение двух выборок и корреляционный анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для анализа различий между группами использовали t-критерий Стьюдента,

непараметрический критерий Колмогорова – Смирнова (λ), критерий Манна – Уитни (U), хи-квадрат (χ^2), коэффициент корреляции (r). Показатели в таблицах представлены в виде среднего значения со стандартной ошибкой ($M \pm m$) или стандартным отклонением ($M \pm \sigma$).

При анализе распространенности SNP в сравниваемых группах статистическую обработку первичных материалов проводили с использованием программы SNPStats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPStats>). Проводили сравнение показателей встречаемости аллелей и их комбинаций в виде генотипов. Распределение генотипов по каждому локусу проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга (<https://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwal.pl>). Для каждого SNP статистический анализ был проведен по различным моделям наследования: кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и аддитивной. При этом модель с наименьшим значением информационного критерия Акаике (AIC, Akaike information criterion) для каждого полиморфизма принималась в качестве наиболее вероятной [51]. Для исключения случайной ошибки использовали поправку Бенферрони на множественность сравнений. Расчет отношения шансов (OR, odds ratio) проводили при уровне доверительного интервала 95 % (95% CI, 95 % confidence interval). Расчёт OR при нулевом значении показателя осуществляли по методу Вульфа – Холдейна [24].

При оценке сравнительной диагностической эффективности онкомаркеров статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы Meta Disc 1.4 Software (<https://meta-disc.software.informer.com/1.4>). Определение порогового значения (cut-off) для каждого онкомаркера проводили путем расчета наибольшего значения индекса Юдена [33]. Оценивали такие показатели, как диагностическая чувствительность (Se), специфичность (Sp), положительное прогностическое значение (PPV, positive predictive value), отрицательное прогностическое значение (NPV, negative predictive value), отношение правдоподобия положительного результата (PLR, positive likelihood ratio) и диагностическую точность (ACC, accuracy). Статистическую значимость различий изучаемых показателей в группах определяли по критерию хи-квадрат

(χ^2) и точному методу Фишера для четырехпольных и сопряженных таблиц. Для оценки диагностической эффективности отдельных онкомаркеров использовали ROC-анализ [33]. Расчёт площади под ROC-кривой проводили при уровне доверительного интервала 95 %. Показатели AUC оценивали по следующим критериям: $AUC \leq 0,75$ – низкая диагностическая эффективность; $0,75 < AUC < 0,90$ – средняя диагностическая эффективность; $AUC \geq 0,90$ – высокая диагностическая эффективность.

Все данные были статистически обработаны с использованием пакета программ SPSS Statistics 19 (IBM Corp., США), Microsoft Excel (Microsoft Corp., США). Уровень статистической значимости был принят при вероятности нулевой гипотезы за $p \leq 0,05$

ГЛАВА 3 ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С И ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С HCV-ИНФЕКЦИЕЙ

3.1 Сравнительная клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита С у представителей различных этнических групп

Как видно из Таблицы 3.1, больные ХГС, представляющие различные этнические группы, были сопоставимы по полу и возрасту, что имеет важное значение для правомочности интерпретации результатов клинико-лабораторного сравнения. Из антропометрических данных обращает на себя внимание меньший рост пациентов в группе монголов, что обусловлено известными расовыми особенностями монголоидов. При этом ИМТ в сравниваемых группах существенно не отличался.

Из анализа эпидемиологического анамнеза можно выделить более частые указания на медицинские вмешательства в группе халха-монголов и в то же время низкую распространенность использования инъекционных наркотиков. Поскольку данные были получены путем анкетирования, существует возможность неполного или недостоверного представления информации со стороны больного. Хотя официальные источники о распространенности наркомании в РФ и Монголии подтверждают более высокий уровень заболеваемости в России [28].

Примерно у половины больных во всех этнических группах ХГС протекал субклинически. Однако у монголов в клинической симптоматике были выявлены некоторые особенности проявлений ХГС. У представителей этой этнической группы чаще встречался астеновегетативный синдром, а в этнической группе русских и якутов – диспепсический.

Таблица 3.1 – Сравнительная клинико-лабораторная характеристика ХГС у представителей различных этнических групп

Показатель	Иркутская область, этническая группа русские (n = 238)	Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты (n = 199)	Монголия, этническая группа халха-монголы (n = 196)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	1	2	3			
Возраст (лет)	46,3 ± 13,9	47,0 ± 11,3	44,8 ± 11,2	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Пол (мужской), n (%)	119 (50,0)	99 (49,7)	81 (41,3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Доля лиц трудоспособного возраста*, n (%)	128 (53,8)	97 (48,7)	113 (57,7)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Масса тела (кг)	74,2 ± 26,2	70,6 ± 16,9	71,0 ± 15,4	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Рост (см)	167,8 ± 12,3	166,5 ± 11,3	164,6 ± 8,4	> 0,05	0,002	> 0,05
ИМТ	26,5 ± 6,2	25,5 ± 5,6	26,4 ± 5,6	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Медицинские вмешательства в анамнезе	84 (35,3)	56 (28,1)	99 (50,5)	0,11	0,002	0,001
Гемотрансфузии в анамнезе, n (%)	11 (4,6)	14 (7,0)	10 (5,1)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Потребители инъекционных наркотиков, n (%)	26 (10,9)	15 (7,5)	4 (2,0)	> 0,05	0,003	0,011
Нанесение татуировок, n (%)	13 (5,5)	7 (3,5)	15 (7,6)	0,21	> 0,05	> 0,05
Наличие желтухи в анамнезе, n (%)	12 (5,0)	19 (9,5)	13 (6,6)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Субклиническое течение, n (%)	107 (45,0)	106 (53,3)	96 (49,0)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Астеновегетативный синдром, n (%)	128 (53,8)	93 (46,7)	111 (56,6)	> 0,05	> 0,05	0,049
Диспепсический синдром, n (%)	34 (14,3)	40 (20,1)	14 (7,1)	> 0,05	0,018	0,001
Суставной синдром, n (%)	15 (6,3)	20 (10,1)	13 (6,6)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Геморрагический синдром, n (%)	10 (4,2)	14 (7,0)	5 (2,6)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Тяжесть и боли в правом подреберье, n (%)	60 (25,2)	65 (32,7)	53 (27,0)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Кожный зуд, n (%)	5 (2,1)	8 (4,0)	3 (1,5)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Иктеричность склер, n (%)	11 (4,6)	14 (7,0)	10 (5,1)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Увеличение печени, n (%)	61 (25,6)	66 (33,2)	57 (29,1)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Увеличение селезенки, n (%)	23 (9,7)	23 (11,6)	19 (9,7)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Активность АЛТ (Ед/л)	78,7 ± 66,2	68,4 ± 50,8	79,2 ± 58,8	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Активность АСТ (Ед/л)	59,0 ± 44,7	67,9 ± 57,8	67,3 ± 46,2	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Таблица 3.1 (продолжение)

Показатель	Иркутская область, этническая группа русские (n = 238)	Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты (n = 199)	Монголия, этническая группа халха-монголы (n = 196)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃	
	1	2	3				
Уровень билирубина (мкмоль/л)	15,0 ± 3,5	15,8 ± 3,7	15,2 ± 2,8	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Нейтрофилы (× 10 ⁹ /л)	2,9 ± 2,5	3,4 ± 2,8	3,0 ± 2,8	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Эритроциты (× 10 ¹² /л)	4,8 ± 1,5	5,0 ± 1,4	4,9 ± 1,4	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Лейкоциты (× 10 ⁹ /л)	6,1 ± 2,0	5,7 ± 2,8	6,0 ± 1,4	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Тромбоциты (× 10 ⁹ /л)	213,1 ± 86,2	210,2 ± 88,8	218,6 ± 74,2	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Гемоглобин (г/л)	144,9 ± 23,1	141,2 ± 21,2	143,0 ± 16,8	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Общий холестерин (ммоль/л)	4,6 ± 1,5	4,2 ± 2,8	4,8 ± 2,8	> 0,05	> 0,05	< 0,05	
Глюкоза (ммоль/л)	5,47 ± 1,1	5,2 ± 1,7	5,34 ± 1,3	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Альбумин (г/л)	37,1 ± 23,1	38,3 ± 49,4	36,5 ± 53,2	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
AFP (нг/мл)	7,5 ± 8,1	7,0 ± 9,2	6,4 ± 5,4	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Структура генотипов вируса:	GT 1, n (%)	120 (50,4)	132 (66,3)	177 (90,3)	0,001	0,001	0,001
	GT 2, n (%)	17 (7,1)	15 (7,6)	5 (2,6)	> 0,05	0,03	0,024
	GT 3, n (%)	97 (40,8)	52 (26,1)	12 (6,1)	0,001	0,001	0,001
	Сочетание нескольких генотипов, n (%)	4 (1,7)	0 (0)	2 (1,0)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание: * – мужчины 16–59 лет, женщины 16–54 года; полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.

В лабораторных анализах обнаружен более высокий уровень общего холестерина в крови больных монголов в сравнении с якутами, что, вероятно, отражает национальные особенности питания. В национальной кухне Монголии традиционно преобладают животные жиры [35], в то время как якуты мясные продукты сочетают с речной рыбой, в большом количестве добываемой в северных реках Республики [20].

Интерес представляет структура распределения генотипов HCV среди населения регионов. Первый генотип HCV преобладал во всех случаях, однако его доля была существенно выше в Республике Саха (Якутия) и Монголии. Соответственно, доля третьего генотипа в этих регионах была ниже, чем на территории РФ.

Таким образом, принципиальных отличий в клинических проявлениях ХГС в исследуемых этнических группах не выявлено. Некоторые различия в потенциальных путях передачи инфекции и структуре циркулирующих генотипов отражают географические особенности территорий, напряженность эпидемического процесса и интенсивность миграции населения.

3.2 Сравнительная клинико-лабораторная характеристика гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с гепатитом С, у представителей исследуемых этнических групп

Сопоставимость групп сравнения важна в плане последующего сравнения частоты встречаемости генотипов SNP и оценки их значимости. Как видно из Таблицы 3.2, исследуемые группы не отличались по половозрастному составу, стадиям ЦП по классификации Чайлда – Пью, цитолитического синдрома, стадии ГЦК, наличию внепеченочных метастазов. Сравнение клинических проявлений ГЦК показало однотипность проявлений заболевания независимо от этнической принадлежности (Таблица 3.2).

Во всех случаях для ГЦК были характерны следующие признаки: возраст старше 60 лет; преобладание представителей мужского пола; слабость; потеря веса; боли в животе; развитие ГЦК преимущественно на фоне ЦП.

Во всех случаях преобладали больные ЦП класса А по Чайлду – Пью.

Анализ гематологических показателей и биохимических анализов не выявил этнических особенностей. Во всех сравниваемых группах наблюдались тромбоцитопения, гипоальбуминемия, повышение активности печеночных трансаминаз, уровня АФР в крови.

Во всех регионах обращает на себя внимание малая доля больных ГЦК, выявляемых на ранней стадии болезни. При этом в терминальной неоперабельной стадии заболевание диагностировали в 1/3–1/4 части случаев.

Таблица 3.2 – Сравнительная клинико-лабораторная характеристика ГЦК, ассоциированной с гепатитом С, у представителей исследуемых этнических групп

Показатель	Иркутская область, этническая группа русские (n = 105)	Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты (n = 119)	Монголия, этническая группа халха-монголы (n = 195)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	1	2	3			
Возраст (лет)	63,1±11,2	63,6±13,0	61,7±13,9	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Пол мужской, n (%)	55(52,4)	75(63,0)	108(55,4)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Боли в животе, n (%)	18(17,1)	32(26,9)	40(20,5)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Потеря веса, n (%)	82(78,1)	89(74,8)	148(75,9)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Слабость, n (%)	99(94,3)	107(89,9)	184(94,4)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Цирроз печени, n (%)	97(92,4)	104(87,4)	173(88,7)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Класс А по Чайлду – Пью (доля), n (%)	56(57,7)	70(67,3)	96(55,5)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Класс В по Чайлду – Пью (доля), n (%)	25(25,8)	25(24,0)	54(31,2)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Класс С по Чайлду – Пью (доля), n (%)	16(16,5)	9(8,7)	23(13,3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Общий билирубин (мкмоль/л)	27,0±12,4	24,5±10,4	25,2±11,7	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Тромбоциты (× 10 ⁹ /л)	197,7±107,5	170,1±81,0	164,6±105,6	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Альбумин (г/л)	30,9±8,4	28,9±9,8	29,0±8,2	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Активность АЛТ (Ед/л)	98,4±33,8	89,8±45,9	94,0±47,2	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Активность АСТ (Ед/л)	128,5±40,1	120,2±36,4	122,2±56,1	> 0,05	> 0,05	> 0,05
AFP (нг/мл)	112,4±306,3	178,2±221,1	166,0±199,3	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Анти-НСV (%)	105(100)	119(100)	195(100)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Внепеченочные метастазы, n (%)	30(28,6)	29(24,4)	59(30,3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
TNM стадия I, n (%)	11(10,5)	10(8,4)	20(10,3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
TNM стадия II, n (%)	18(17,1)	21(17,6)	30(15,4)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
TNM стадия III, n (%)	53(50,5)	62(52,1)	88(45,1)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
TNM стадия IV, n (%)	23(21,9)	26(21,9)	57(29,2)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Таким образом, при сравнении клинико-лабораторной характеристики ГЦК в исследуемых этнических группах статистически значимых отличий обнаружено не было.

Исследование факторов риска и предикторов ГЦК представлено в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Частота встречаемости факторов риска и предикторов развития ГЦК, ассоциированной с HCV, у представителей исследуемых этнических групп

Показатель	Иркутская область, этническая группа русские (n = 105)	Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты (n = 119)	Монголия, этническая группа халха-монголы (n = 195)	<i>p</i> ₁₋₂	<i>p</i> ₁₋₃	<i>p</i> ₂₋₃
	1	2	3			
Возраст старше 60 лет, n (%)	61(58,1)	73(61,3)	106(54,4)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Гендерное соотношение, М:Ж	1,1:1,0	1,7:1,0	1,3:1,0	–	–	–
Переливание крови в анамнезе, n (%)	15(14,3)	26(21,8)	38(19,5)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Потребители инъекционных наркотиков, n (%)	10(9,5)	8(6,7)	7(3,6)	> 0,05	0,034	> 0,05
Наличие желтухи в анамнезе, n (%)	24(22,9)	17(14,3)	42(21,5)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Цирроз печени, n (%)	97(92,4)	104(87,4)	173(88,7)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Злоупотребление алкоголем (> 16 баллов по шкале Audit), n (%)	16(15,2)	14(11,8)	57(29,2)	> 0,05	0,007	0,001
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	9(8,6)	9(7,6)	8(4,1)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ИМТ ≥ 28 кг/м ² , n (%)	18(17,1)	24(20,2)	25(12,8)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Регулярное табакокурение, n (%)	37(35,2)	31(26,1)	58(29,7)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Уровень AFP > 100 нг/мл	40(38,1)	37(31,1)	69(35,4)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.

В Монголии среди больных ГЦК реже встречались потребители инъекционных наркотиков – так же, как и в группах больных ХГС (см. Таблицу 3.1). Кроме этого,

отмечена более частая приверженность к употреблению алкоголя в этнической группе монголов в сравнении с русскими и якутами. Во всех группах отмечено сопоставимое преобладание мужчин и пожилой возраст. Такие факторы риска, как наличие ЦП, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, табакокурение, одинаково часто встречались во всех этнических группах.

3.3 Частота спонтанного клиренса вируса гепатита С у представителей исследуемых этнических групп, проживающих на территории Северо-Восточной Азии

Известен факт спонтанного освобождения от HCV, который, по данным разных авторов, встречается в 15–30 % случаев [101, 109, 129, 258, 304, 310]. При этом D. L. Thomas et al. в 2009 г. отметили неравномерность частоты СК в различных географических регионах [317]. По результатам глобального проекта «1000 геномов», такая неравномерность объясняется различной частотой встречаемости в популяции SNP *IFNL3* [66]. Однако в этот проект вошли единичные представители населения азиатской части РФ, поэтому исследование частоты СК и ассоциированных с ним генов представляется актуальным.

Частота СК в группах сравнения существенно отличалась (Таблица 3.4). Чаще всего СК встречался в популяции монголов, реже – в популяции европеоидов. Аналогичный показатель среди якутов занимал промежуточное значение и статистически значимо не отличался от такового в двух других этнических группах.

Таблица 3.4 – Частота СК HCV у представителей исследуемых этнических групп

Регион (этническая группа)		Общее количество обследованных лиц, перенесших ВГС, с наличием анти-HCV в крови, <i>n</i>	Из них количество лиц со СК, <i>n</i> (%)	<i>p</i> ₁₋₂	<i>p</i> ₁₋₃	<i>p</i> ₂₋₃
1	Иркутская область (русские)	248	70 (28,2)	0,092	0,002	0,09
2	Республика Саха (Якутия) (якуты)	274	96 (35,0)			
3	Монголия (монголы)	142	62 (43,7)			

Статистическая оценка рисков СК представлена в Таблице 3.5. Шансы спонтанного выздоровления среди монголов были почти в 2 раза выше, чем в этнической группе русских (Таблица 3.5). Шансы СК в популяции якутов статистически значимо не отличались от таковых в этнических группах русских и монголов.

Таблица 3.5 – Относительные шансы СК HCV у представителей исследуемых этнических групп

Регион (этническая группа)	Иркутская область, OR (95% CI) <i>p</i>	Республика Саха (Якутия), OR (95% CI) <i>p</i>	Монголия, OR (95% CI) <i>p</i>
Иркутская область (русские)	–	0,73 (0,5–1,06) 0,09	0,51 (0,33–0,78) 0,002
Республика Саха (Якутия) (якуты)	1,37 (0,95–1,99) 0,09	–	0,70 (0,46–1,05) 0,08
Монголия (монголы)	1,97 (1,28–3,03) 0,002	1,44 (0,95–2,17) 0,08	–

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.

Представленные данные на примере этнических групп населения, проживающих на территории Северо-Восточной Азии, подтверждают генетическую детерминированность СК. Механизмы, обеспечивающие СК HCV, до настоящего времени не выяснены. Можно предположить наличие зависимости между СК и реакциями врожденного иммунитета на внедрение вируса. Исследование ассоциации SNP генов иммунного ответа и СК являлось отдельной задачей настоящей работы и представлено в Главе 4.

ГЛАВА 4 ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ГЕПАТИТА С В ИССЛЕДУЕМЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ

4.1 Распространенность однонуклеотидных полиморфизмов генов, участвующих в реакциях врожденного иммунитета, регуляции обмена веществ, клеточной дифференцировке и пролиферации, в популяции здоровых лиц в исследуемых этнических группах

В исследование были включены SNP генов, имеющих непосредственное отношение к реакциям организма человека на внедрение HCV, его жизненному циклу, а также генов, отвечающих за пролиферацию и дифференцировку гепатоцитов.

Распределение SNP в популяции практически здоровых людей необходимо для понимания причин этнических особенностей течения и исхода ВГС, а также различной частоты СК и риска развития ГЦК в исследуемых этнических группах.

Оказалось, что частота встречаемости генотипов и аллелей SNP генов, участвующих в патогенезе ВГС, существенно отличалась среди представителей русских, якутов и монголов (Приложение Б, Таблица 4.1). Наибольшие различия выявлены при сравнении распределения генотипов SNP в этнических группах русских и монголов. Обращает на себя внимание отсутствие у монголов минорных гомозигот *HNF4α* rs6031552, *XPO5* rs11077 и *TLR* rs179008. Встречаемость аллелей только одного SNP гена *TLR3* не имела этнических особенностей и была одинакова в исследуемых группах, что имеет значение при поиске универсального генетического маркера. Меньше статистически значимых отличий зафиксировано при сравнении этнических групп русских и якутов, что отражает историческую длительность их совместного существования и вероятную метисацию. Все сравниваемые группы имели существенную разницу между собой по встречаемости SNP генов *IFNL*, *IFITM3*, *NAT2*, *XPO5*.

Отдельный анализ проведен по SNP генов, локализованных на X-хромосоме (Приложение Б, Таблицы 4.2, 4.3). Среди женщин значительные отличия выявлены

между SNP генов, вовлеченных во внутриклеточный *TLR7*-сигналинг, более выраженные при сравнении этнических групп русских и монголов, и якутов и монголов. Интересно, что за исключением *TLR7* rs179008 среди женщин этнических групп русских и якутов не было выявлено отличий (Приложение Б, Таблица 4.2). У мужчин различия в частоте встречаемости SNP генов *TLR8*, *MESP2*, *GPC3*, *IRAK1* были статистически значимыми между представителями этнических групп русских и монголов (Приложение Б, Таблица 4.3). Как среди женщин, так и среди мужчин в исследуемых группах не выявлено полиморфизмов генов *ELK1* и *TAB3*, что связано с исключительно редкой диссоциацией аллелей.

Таким образом, вариации в сайтах генов иммунного ответа существенно отличаются в исследуемых популяциях, что может влиять на клинические проявления, толерантность или устойчивость к инфицированию HCV. Кроме этого, различная распространенность SNP генов ацетилирования ксенобиотиков, транспорта микроРНК в гепатоцитах, пролиферации и дифференцировки клеток может детерминировать скорость развития ФП и предрасположенность к развитию ГЦК у больных ХГС в различных этнических группах.

4.2 Анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов со спонтанным клиренсом вируса гепатита С у представителей исследуемых этнических групп

Спонтанный клиренс HCV происходит с различной частотой у представителей разных этнических групп. По результатам анализа литературы, частота СК варьирует от 15 до 60 % [216, 282]. Исследования СК среди белых американцев, латиноамериканцев и афроамериканцев выявили у последних низкую частоту спонтанной элиминации вируса в сравнении с двумя другими группами, что указывает на значение генетических факторов, обеспечивающих врожденную чувствительность/толерантность к инфекции [77, 175]. Однако исследования подобного рода не проводились среди этнических популяций азиатской части РФ и сопредельных государств.

В настоящей работе было установлено, что СК во всех этнических группах был ассоциирован с носительством SNP генов *IFNL3*, *IFNL4* и *TLR3* (Приложение В, Таблицы 4.4, 4.5, 4.6). В доминантной и аллельной моделях СС-генотип rs12979860 *IFNL3* статистически значимо чаще встречался у людей со СК, чем у больных ХГС (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Ассоциация SNP *rs12979860* гена *IFNL3* со СК HCV у представителей различных этнических групп

Регион (этническая группа)	Группы сравнения	Частоты аллелей С/Т	Наилучшая модель по AIC	OR	95% CI	<i>p</i>
Иркутская область (русские)	СК	0,679/0,321	Доминантная	1,83	1,06–3,15	0,028
	ХГС	0,586/0,414				
Монголия (халха-монголы)	СК	0,919/0,081	Аллельная	2,10	1,04–4,24	0,035
	ХГС	0,844/0,156				
Республика Саха (Якутия) (якуты)	СК	0,792/0,208	Доминантная	1,93	1,16–3,19	0,010
	ХГС	0,691/0,309				

При этом вероятность СК была в 1,8–2,1 раза выше у носителей этого генотипа и С-аллеля. Другой SNP гена *IFNL3*, расположенный в соседнем варибельном сайте rs8099917, также оказался значимым при статистическом анализе во всех этнических группах. В доминантной и аллельной моделях наследования OR было в 1,6–2,5 раза выше у носителей ТТ-генотипа (Таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Ассоциация SNP *rs8099917* гена *IFNL3* со СК HCV у представителей различных этнических групп

Регион (этническая группа)	Группы сравнения	Частоты аллелей Т/Г	Наилучшая модель по AIC	OR	95% CI	<i>p</i>
Иркутская область (русские)	СК	0,836/0,164	Доминантная	1,84	1,03–3,29	0,037
	ХГС	0,754/0,246				
Монголия (халха-монголы)	СК	0,919/0,081	Кодоминантная	2,53	1,13–5,67	0,021
	ХГС	0,844/0,156				
Республика Саха (Якутия) (якуты)	СК	0,859/0,141	Аллельная	1,63	1,02–2,62	0,010
	ХГС	0,789/0,211				

Распределение rs368234815 *IFNL4* в этнических группах показало очень близкие значения с rs12979860 *IFNL3*, что подтверждает возможность сцепленности близкорасположенных генов. Генотип без делеции ΔG встречался в 1,9–2,1 раза чаще в группе людей со СК, чем у больных ХГС, независимо от этнической принадлежности, т. е. являлся универсальным маркером СК (Таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Ассоциация SNP rs368234815 гена *IFNL4* со СК HCV у представителей различных этнических групп

Регион (этническая группа)	Группы сравнения	Частоты аллелей TT/ ΔG	Наилучшая модель по AIC	OR	95% CI	<i>p</i>
Иркутская область (русские)	СК	0,693/0,307	Доминантная	1,87	1,08–3,22	0,024
	ХГС	0,607/0,393				
Монголия (халха-монголы)	СК	0,919/0,081	Аллельная	2,1	1,04–4,24	0,035
	ХГС	0,844/0,156				
Республика Саха (Якутия) (якуты)	СК	0,792/0,208	Доминантная	1,93	1,16–3,19	0,010
	ХГС	0,693/0,307				

Указанные SNP имели примерно одинаковую прогностическую силу в этнических группах русских и якутов, а у монголов наилучшие значения выявлены при использовании rs8099917 *IFNL3*. SNP генов *IFNL3/IFNL4* достаточно хорошо известны как генетические предикторы СК, ответа на противовирусную терапию и прогноза ГЦК у больных ХГС [147, 216]. В настоящем исследовании подтверждена их значимость в части прогноза СК в этнических группах русских, якутов и монголов. Вместе с тем выявлен универсальный прогностический маркер в виде SNP rs13126816 *TLR3*. В доминантной модели GG-генотип rs13126816 *TLR3* встречался существенно чаще при СК HCV, причем OR у носителей данного генотипа было в 1,97–2,99 раза выше, чем у гетерозигот и минорных гомозигот (Таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Ассоциация SNP *rs13126816* гена *TLR3* со СК HCV у представителей различных этнических групп

Регион (этническая группа)	Группы сравнения	Частоты аллелей G/A	Наилучшая модель по AIC	OR	95% CI	<i>p</i>
Иркутская область (русские)	СК	0,857/0,143	Доминантная	2,99	1,65–5,41	0,003
	ХГС	0,721/0,279				
Монголия (халха-монголы)	СК	0,861/0,139	Доминантная	2,07	1,11–3,87	0,021
	ХГС	0,758/0,242				
Республика Саха (Якутия) (якуты)	СК	0,854/0,146	Доминантная	1,97	1,16–3,34	0,012
	ХГС	0,766/0,234				

Анализ генов, картированных на X-хромосоме, выявил у женщин-европеоидов SNP *rs179008* *TLR7*, AA-генотип которого показал сильную ассоциацию со СК (Приложение В, Таблица 4.5). У носителей данного генотипа вероятность спонтанной элиминации вируса была в 5,17 раза выше, но эта закономерность касалась только представителей женского пола и только в этнической группе русских (Таблица 4.11). Среди мужчин различных этнических групп не было обнаружено ассоциаций между SNP генов X-хромосомы и СК (Приложение В, Таблица 4.6).

Таблица 4.11 – Ассоциации SNP *rs179008* гена *TLR7* со СК HCV у представителей женского пола в различных этнических группах

Регион (этническая группа)	Группы сравнения	Частоты аллелей G/A	Наилучшая модель по AIC	OR	95% CI	<i>p</i>
Иркутская область (русские)	СК	0,853/0,147	Доминантная	5,17	1,98–13,5	0,001
	ХГС	0,697/0,303				
Монголия (халха-монголы)	СК	1,0/0	Отсутствует	–	–	–
	ХГС	1,0/0				
Республика Саха (Якутия) (якуты)	СК	0,875/0,125	Аллельная	1,43	0,71–2,91	0,320
	ХГС	0,830/0,170				

Таким образом, в сравнительном исследовании выявлены SNP-группы генов *IFN* и *TLR*, ассоциированные со СК HCV. SNP *IFNL3/IFNL4* были описаны ранее. SNP генов *TLR* выявлены впервые, причем rs13126816 *TLR3* универсален и применим для прогноза СК во всех исследуемых этнических группах, а rs179008 *TLR7* показал определенную гендерную и этническую избирательность. Он может использоваться для прогноза СК HCV только у представителей европеоидов женского пола в этнической группе русских.

4.3 Анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов с хроническим гепатитом С у представителей исследуемых этнических групп

Анализ ассоциаций SNP с ХГС проведен в сравнении с популяцией здоровых людей, не болевших в анамнезе ВГС. Сравнение переменных сайтов генов, ассоциированных с ХГС, выявило альтернативные аллели тех же SNP, которые маркировали предрасположенность к СК (Приложение Г, Таблицы 4.12, 4.13, 4.14). Это касалось генов *IFNL3/IFNL4*, *TLR3* и *TLR7*. В отличие от С-аллеля, носители Т-аллеля rs12979860 *IFNL3* чаще встречались у больных ХГС, чем в общей популяции, во всех этнических группах. Расчет отношения шансов для этого SNP показал OR в диапазоне от 1,85 до 2,88 (Таблица 4.15).

Таблица 4.15 – Ассоциация SNP rs12979860 гена *IFNL3* с ХГС у представителей различных этнических групп

Регион (этническая группа)	Группы сравнения	Частоты аллелей С/Т	Наилучшая модель по AIC	OR	95% CI	<i>p</i>
Иркутская область (русские)	Здоровые	0,675/0,325	Доминантная	1,90	1,33–2,73	0,020
	ХГС	0,586/0,414				
Монголия (халха-монголы)	Здоровые	0,897/0,103	Кодоминантная	1,85	1,18–2,89	0,035
	ХГС	0,844/0,156				
Республика Саха (Якутия) (якуты)	Здоровые	0,840/0,160	Доминантная	2,88	1,82–4,55	0,001
	ХГС	0,691/0,309				

Ранее было установлено, что у носителей Т-аллеля более высокий уровень вирусной нагрузки и быстрее формируется ФП при естественном течении ХГС [43]. SNP rs8099917 гена *IFNL3* тоже был ассоциирован с ХГС по G-аллелю, который в 1,5 раза чаще встречался у больных ХГС, чем в общей популяции. В отношении всех этнических групп OR было примерно одинаковым (Таблица 4.16).

Таблица 4.16 – Ассоциация SNP *rs8099917* гена *IFNL3* с ХГС у представителей различных этнических групп

Регион (этническая группа)	Группы сравнения	Частоты аллелей T/G	Наилучшая модель по AIC	OR	95% CI	<i>p</i>
Иркутская область (русские)	Здоровые	0,826/0,174	Доминантная	1,77	1,26–2,49	0,008
	ХГС	0,754/0,246				
Монголия (халха-монголы)	Здоровые	0,910/0,09	Доминантная	2,04	1,33–3,14	0,015
	ХГС	0,844/0,156				
Республика Саха (Якутия) (якуты)	Здоровые	0,855/0,145	Аллельная	1,96	1,25–3,10	0,002
	ХГС	0,769/0,231				

В доминантной модели ТТ/ТТ-генотип имел сильную негативную ассоциацию с ХГС, превышающую аналогичные показатели для двух других групп (OR = 3,38). Как недавно выяснилось, этот полиморфизм представляет собой миссенс-мутацию и влияет на строение IFN-λ, противовирусная активность которого снижена по сравнению с полноценным IFN [117].

В отношении другого SNP *rs368234815* *IFNL4* получены аналогичные данные. Аллель с делецией ΔG чаще встречалась у больных ХГС во всех этнических группах (Таблица 4.17).

Таблица 4.17 – Ассоциация SNP *rs368234815* гена *IFNL4* с ХГС у представителей различных этнических групп

Регион (этническая группа)	Группы сравнения	Частоты аллелей ТТ/ΔG	Наилучшая модель по AIC	OR	95% CI	<i>p</i>
Иркутская область (русские)	Здоровые	0,693/0,307	Доминантная	1,88	1,33–2,66	0,005
	ХГС	0,607/0,393				
Монголия (халха-монголы)	Здоровые	0,897/0,103	Кодоминантная	1,85	1,18–2,89	0,035
	ХГС	0,844/0,156				
Республика Саха (Якутия) (якуты)	Здоровые	0,860/0,140	Доминантная	3,38	2,20–5,20	0,001
	ХГС	0,693/0,307				

Помимо указанных SNP, которые к настоящему времени уже хорошо известны и описаны, были выявлены два вариабельных сайта *TLR3* и *TLR7*, связанные с ХГС (Таблицы 4.18, 4.19).

Как было указано выше, G-аллель и GG-генотип *rs13126816 TLR3* маркируют предрасположенность к СК, а A-аллель, наоборот, чаще встречается у больных ХГС, чем у здоровых лиц. Этот SNP имел определенные статистические ограничения и был статистически значим только в популяции русских и монголов (Таблица 4.18).

Таблица 4.18 – Ассоциация SNP *rs13126816* гена *TLR3* с ХГС у представителей различных этнических групп

Регион (этническая группа)	Группы сравнения	Частоты аллелей Т/G	Наилучшая модель по AIC	OR	95% CI	<i>p</i>
Иркутская область (русские)	Здоровые	0,780/0,220	Доминантная	1,49	1,07–2,08	0,017
	ХГС	0,721/0,279				
Монголия (халха-монголы)	Здоровые	0,814/0,186	Аллельная	1,40	1,03–1,90	0,033
	ХГС	0,758/0,242				
Республика Саха (Якутия) (якуты)	Здоровые	0,815/0,185	Аллельная	1,34	0,95–1,89	0,09
	ХГС	0,766/0,234				

Среди генов, локализованных на X-хромосоме, внимание обращает на себя rs179008 *TLR7*, T-аллель которого не встречается у монголов (Таблица 4.19). Вместе с тем TT-генотип в 3 раза чаще встречается у здоровых женщин европеоидной расы, чем у больных ХГС. В кодоминантной и рецессивной моделях выявлено его протективное действие, проявляющееся в толерантности к ХГС. В этнических группах якутов и монголов этот SNP не имел прогностического значения, возможно, ввиду его редкого распространения в этих популяциях.

Таблица 4.19 – Ассоциация SNP *rs179008* гена *TLR7* с ХГС у представителей женского пола в различных этнических группах (ген локализован на X-хромосоме)

Регион (этническая группа)	Группы сравнения	Частоты аллелей А/Т	Наилучшая модель по АIC	OR	95% CI	<i>p</i>
Иркутская область (русские)	Здоровые	0,786/0,214	Рецессивная	0,29	0,11–0,79	0,01
	ХГС	0,697/0,303				
Монголия (халха-монголы)	Здоровые	1,0/0	Отсутствует	–	–	–
	ХГС	1,0/0				
Республика Саха (Якутия) (якуты)	Здоровые	0,875/0,125	Кодоминантная	0,9	0,48–1,69	0,75
	ХГС	0,830/0,170				

Таким образом, были выявлены SNP генов *IFN* и *TLR*, одни аллели которых маркируют предрасположенность к СК, а альтернативные аллели ассоциированы с ХГС. Выявленные закономерности применительно к *IFNL3/IFNL4* и *TLR3* не имеют этнических отличий, т. е. универсальны. С учетом данных апробации этих SNP в этнических группах афроамериканцев, латиноамериканцев, европеоидов и азиатов можно предполагать возможность их повсеместного использования в качестве предикторов СК и ХГС [52, 117, 229, 283]. Данные, полученные в настоящем исследовании на этнических группах людей, проживающих на территории Северной Азии, подтверждают этот вывод. Вместе с тем обнаружен SNP *TLR7*, полиморфные варианты которого значимы в качестве прогностических маркеров только для европеоидов. Этот SNP картирован на X-хромосоме и показал свою ассоциацию с ХГС у лиц женского пола. Отсутствие

генотипического диморфизма у мужчин, обусловленного отсутствием второй X-хромосомы, не позволило выявить соответствующие изменения в этой группе.

4.4 Анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническим гепатитом С в исследуемых этнических группах

Помимо внешних факторов риска, большое значение в провокации ГЦК у больных ХГС имеет генетическая предрасположенность к развитию заболевания. Р. Cole et al. (1980) выделили генетически детерминированные факторы риска ГЦК, такие как мужской пол и принадлежность к монголоидной расе [97]. Мужчины в 2–7 раза чаще заболевают ГЦК, чем женщины [170, 174, 322], а представители азиатских этнических групп – в 2 раза чаще, чем европеоиды [11, 210].

Описано множество мутаций и однонуклеотидных вариантов, в той или иной степени ассоциированных с повышенным риском развития ГЦК [5, 102, 182, 229]. Однако до настоящего времени не выявлено генетического маркера, обладающего свойствами достоверного универсального предиктора ГЦК, ассоциированной с HCV.

После внесения поправки Бонферрони на множественность сравнений статистически значимые отличия в распределении аллелей и генотипов SNP были выявлены при анализе *XPO5* в отношении этнической группы европеоидов (Приложение Д, Таблица 4.20) и гена *GPC3* в отношении представителей мужского пола в этнической группе якутов (Приложение Д, Таблицы 4.21, 4.22). AA-генотип *rs11077 XPO5* существенно чаще встречался у больных ГЦК, чем в группе больных ХГС без ГЦК. При этом в доминантной модели шансы развития ГЦК у носителей AA-генотипа были в 2,37 раза выше (Таблица 4.23).

В популяции якутов и монголов преобладали мажорные гомозиготы, а минорный CC-генотип встречался редко, в связи с чем данный SNP в этих этнических группах не показал диагностической значимости. Ген *XPO5* кодирует белок экспортин-5, который обеспечивает транспорт незрелой микроРНК из ядра в

цитоплазму клетки. Учитывая роль miR-122 в жизненном цикле HCV и ее значение как онкосупрессора, можно предполагать патогенетическую взаимосвязь между SNP *XPO5*, нарушением транспорта микроРНК и развитием ГЦК у больных ХГС.

Таблица 4.23 – Ассоциация SNP *rs11077 XPO5* с вероятностью развития ГЦК, ассоциированной с гепатитом С, у представителей исследуемых этнических групп

Регион (этническая группа)	Группы сравнения	Частоты аллелей А/С	Наилучшая модель по АІС	OR	95% CI	<i>p</i>
Иркутская область (русские)	ГЦК	0,752/0,248	Доминантная	2,37	1,48–3,79	0,005
	ХГС	0,622/0,378				
Монголия (халха-монголы)	ГЦК	0,913/0,087	Аллельная	1,36	0,85–2,17	0,200
	ХГС	0,885/0,115				
Республика Саха (Якутия) (якуты)	ГЦК	0,861/0,139	Аллельная	1,75	0,97–3,17	0,480
	ХГС	0,794/0,206				

Второй кандидатный ген картирован на X-хромосоме и кодирует белок глипикан-3. Во всех этнических группах С-аллель *rs2267531 GPC3* встречается чаще у больных ГЦК, но после статистической поправки Бонферрони статистически значимые отличия сохранились только в группе якутов (Таблица 4.24).

По своему генетическому статусу тюркоязычное население Северо-Восточной Азии существенно отличаются от других рас, что могло проявиться в выявленной специфичности генетических онкомаркеров для якутов. Кроме этого, нельзя исключить и определенные ограничения полученных результатов, обусловленные относительной немногочисленностью больных ГЦК в сравниваемых этнических группах.

У якутов-носителей С-аллеля вероятность развития ГЦК была в 2,1 раза выше, чем у больных ХГС без ГЦК (Таблица 4.24). Интересно, что эта зависимость была характерна только для представителей мужского пола, в то время как в группе якутов-женщин статистическая значимость не обнаружена.

Таблица 4.24 – Ассоциация SNP *rs2267531 GPC3* с вероятностью развития ГЦК, ассоциированной с гепатитом С, у представителей мужского пола в исследуемых этнических группах (ген локализован на X-хромосоме)

Регион (этническая группа)	Группы сравнения	Частоты аллелей А/С	Наилучшая модель по АІС	OR	95% CI	<i>p</i>
Иркутская область (русские)	ГЦК	0,418/0,582	Аллельная	2,13	1,11–4,08	0,150
	ХГС	0,605/0,395				
Монголия (халха-монголы)	ГЦК	0,463/0,537	Аллельная	2,60	1,42–4,76	0,120
	ХГС	0,691/0,309				
Республика Саха (Якутия) (якуты)	ГЦК	0,373/0,606	Аллельная	2,58	1,39–4,79	0,017
	ХГС	0,828/0,172				

Однонуклеотидные полиморфизмы и мутации *GPC3* наследуются по X-рецессивной манере и фенотипически проявляются только у мужчин. Отсутствие второго аллеля ставит в неравные условия представителей мужского пола, поскольку многократно увеличивает вероятность фенотипических проявлений изменений в варибельных сайтах генов, локализованных на X-хромосоме. Описанный полиморфизм локализован в области промотора гена *GPC3* и связан с экспрессией глипикана [221]. В свою очередь глипикан-3 оказывает влияние на функционирование генов-супрессоров опухолевого роста и активацию протоонкогенов [219].

Таким образом, исследования SNP, маркирующих предрасположенность к развитию ГЦК у больных ХГС, не выявили общего универсального генетического маркера. Среди SNP генов иммунитета не обнаружено полиморфизмов, ассоциированных с ГЦК, в исследуемых этнических группах. Однако в этнической группе русских выявлен SNP гена *XPO5*, варибельный сайт которого может использоваться с прогностической целью у представителей обоих полов. В этнической группе якутов мужского пола обнаружен SNP в локусе *rs2267531* гена *GPC3*, С-аллель которого ассоциирована с повышенным риском развития ГЦК у больных ХГС. У якутов данный генетический маркер может быть

использован как инструмент персонализированного прогноза течения ХГС и как предиктор риска развития ГЦК у больных ХГС в стадии ЦП.

ГЛАВА 5 ФАКТОРЫ РИСКА И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ С ПОСЛЕ УСПЕШНОЙ ЭЛИМИНАЦИИ ВИРУСА

Основная цель противовирусной терапии ХГС заключается не только в элиминации вируса, но и в снижении активности воспалительного процесса, что сопровождается замедлением ФП и в отсроченном периоде – его регрессией. Однако элиминация вируса не освобождает больного от некоторых постинфекционных рисков. В порядке дискуссии в литературе широко обсуждается вероятность развития ГЦК у больных с УВО [152]. Не менее актуальным представляется поиск причин прогрессирования ФП после УВО, так как выраженный фиброз является предвестником развития ЦП, печеночной недостаточности и ГЦК. Рассматриваются такие факторы риска прогрессирования ФП, как состояние коморбидности (сахарный диабет 2-го типа, стеатоз, талассемия, алкоголизм), мужской пол, пожилой возраст, принадлежность к монголоидной расе [115, 203, 242]. Предикторами могут выступать уровень АФР, билирубин крови, активность печеночных аминотрансфераз, количество тромбоцитов [293, 308, 339].

Задача данного раздела исследования заключалась в том, чтобы путем диспансерного наблюдения за больными ХГС с умеренным и выраженным ФП (F2–F3 по шкале METAVIR) установить внешние и генетические факторы, ассоциированные с прогрессированием фиброза после элиминации вируса в результате терапии ПППД.

Исследование внешних и генетически детерминированных факторов риска позволяет персонализировать прогноз полноты выздоровления и, в случае необходимости, разработать индивидуальный план ведения больного.

5.1 Анализ внешних факторов риска прогрессирования фиброза печени у больных гепатитом С с устойчивым вирусологическим ответом на противовирусную терапию

Сопоставление групп сравнения с прогрессированием и регрессом ФП после элиминации HCV установило наличие внешних модифицируемых факторов риска, а также некоторых лабораторных предикторов (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Предикторы и внешние факторы риска прогрессирования фиброза печени у больных ХГС после успешной элиминации вируса

Показатель/фактор риска	Регрессирование фиброза печени после УВО (<i>n</i> = 162)	Прогрессирование фиброза печени после УВО (<i>n</i> = 44)	OR	95% CI	<i>p</i>	
Средний срок наблюдения, мес. (M ± σ)	38,8 ± 11,8 (14–61)	38,2 ± 13,2 (18–64)	–	–	> 0,05	
Возраст, лет (M ± σ)	47,8 ± 15,2	49,4 ± 13,9	–	–	> 0,05	
Пол мужской, <i>n</i> (%)	85 (52,5)	22 (50,0)	–	–	> 0,05	
Курение, <i>n</i> (%)	45 (27,8)	18 (40,9)	1,80	0,90–3,60	0,09	
Злоупотребление алкоголем (> 16 баллов по шкале AUDIT), <i>n</i> (%)	16 (9,9)	6 (13,6)	1,44	0,53–3,93	0,47	
ИМТ > 28 кг/м ² , <i>n</i> (%)	44 (27,2)	19 (43,2)	2,10	1,06–4,2	0,03	
Сахарный диабет 2-го типа, <i>n</i> (%)	13 (8,0)	9 (20,5)	2,95	1,17–7,44	0,02	
Стеатоз печени на момент начала терапии (по УЗИ), <i>n</i> (%)	50 (30,9)	18 (40,9)	1,55	0,79–3,08	0,21	
Активность АЛТ > 35,0 МЕ/мл, <i>n</i> (%)	111 (68,5)	22 (50,0)	0,46	0,23–0,90	0,02	
Активность АСТ > 35,0 МЕ/мл, <i>n</i> (%)	114 (70,4)	26 (59,1)	0,61	0,31–1,21	0,16	
Активность ЩФ > 150,0МЕ/мл, <i>n</i> (%)	10 (6,2)	6 (13,6)	2,40	0,82–7,02	0,10	
Билирубин общий > 18,8 мкмоль/мл, <i>n</i> (%)	23 (14,2)	11 (25,0)	2,01	0,89–4,54	0,09	
Альбумин < 35 г/л, <i>n</i> (%)	19 (11,7)	8 (18,2)	1,67	0,68–4,13	0,26	
Генотип вируса, <i>n</i> (%)	1	87 (53,7)	25(56,8)	1,13	0,58–2,22	0,71
	2	9 (5,6)	2(4,6)	0,81	0,17–3,89	0,79
	3	66 (40,7)	17(38,6)	0,92	0,46–1,81	0,80

Таблица 5.1 (продолжение)

Показатель/фактор риска	Регрессирование фиброза печени после УВО (n = 162)	Прогрессирование фиброза печени после УВО (n = 44)	OR	95% CI	p
Тромбоциты < 200 × 10 ⁹ /л, n (%)	39 (24,1)	16 (36,4)	1,80	0,88–3,67	0,10
AFP > 10,0 нг/мл, n (%)	32 (19,8)	11 (25,0)	1,35	0,62–2,97	0,48
OPN > 80,0 нг/мл, n (%)	13 (8,0)	9 (20,5)	2,95	1,17–7,44	0,02
GPC3 > 1,0 нг/мл, n (%)	5 (3,1)	2 (4,6)	1,50	0,28–7,98	0,64
miR-122 на начало терапии (M±σ)	2,4 ± 4,4	2,1 ± 2,8	–	–	> 0,05
Эластометрия на момент начала терапии, кПа (M ± σ)	9,0 ± 2,7	8,3 ± 2,3	–	–	> 0,05
Эластометрия на момент окончания наблюдения, кПа (M ± σ)	6,5 ± 1,8	12,8 ± 1,3	–	–	0,001
APRI на момент начала терапии (M ± σ)	0,69 ± 1,0	0,63 ± 0,8	–	–	> 0,05
APRI на момент окончания наблюдения (M ± σ)	0,45 ± 0,76	0,79 ± 0,9	–	–	0,01
FIB-4 на момент начала терапии (M ± σ)	1,35 ± 1,5	1,15 ± 1,1	–	–	> 0,05
FIB-4 на момент окончания наблюдения (M ± σ)	0,83 ± 1,3	1,92 ± 1,6	–	–	0,001

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.

Выявленные модифицируемые факторы включали сахарный диабет 2-го типа и избыточный вес. Как видно из Таблицы 5.1, прогрессирование ФП у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа наблюдалось почти в 3 раза чаще, чем у больных без диабета, что дает основание отнести это заболевание к факторам риска.

По данным других исследований, сахарный диабет 2-го типа является одним из наиболее распространенных факторов риска [121, 232, 246]. Наличие сахарного диабета 2-го типа у больных ВГ сопровождается повышенным риском смерти, декомпенсацией и более низкой выживаемостью больных после трансплантации печени [68]. При этом комплексное изучение всех компонентов метаболического синдрома выявило, что стеатоз печени при отсутствии сахарного диабета 2-го типа и нормальной активности печеночных трансаминаз не увеличивает риск ЦП и ГЦК [230].

Помимо сахарного диабета 2-го типа, у больных с прогрессированием ФП после успешной элиминации вируса статистически значимо чаще встречалось повышение ИМТ более 28 кг/м².

Другие факторы риска, такие как возраст, пол, курение и злоупотребление алкоголем, не оказывали существенного влияния на темпы восстановления эластичности печени после успешного лечения ПППД (см. Таблицу 5.1).

В настоящем исследовании выявлена обратная зависимость между активностью АЛТ и риском прогрессирования ФП. У больных с активностью АЛТ более 35 МЕ/мл до начала лечения риск ФП после достижения УВО был в 2 раза меньше, чем у больных с нормальными показателями фермента.

В качестве предиктора прогрессирования ФП после элиминации вируса описан АФР, повышенный уровень которого ассоциирован с неблагоприятным течением ХГС после УВО [339]. В настоящем исследовании аналогичная зависимость обнаружена в отношении ОРН. Повышение ОРН описано при многих заболеваниях печени, таких как гепатиты, острая печеночная недостаточность, неалкогольная и алкогольная жировая болезнь печени и другие [91, 357]. Как следует из Таблицы 5.1, у больных с повышенным уровнем ОРН вероятность прогрессирования ФП была в 2,5 раза выше, чем у больных без повышения этого биомаркера. В физиологическом состоянии ОРН вырабатывается в эпителии желчных протоков, клетках Купфера, но не экспрессируется в гепатоцитах [80]. Предполагается его роль в индукции воспаления и фиброгенезе.

5.2 Анализ ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов иммунного ответа и генов, картированных на X-хромосоме, со скоростью прогрессирования фиброза печени

В последние годы особое внимание уделяется поиску генетических и эпигенетических факторов, определяющих индивидуальные особенности течения инфекционных заболеваний и их исходы. Применительно к предрасположенности развития ФП описано несколько десятков генов с самыми

различными функциями [36, 205, 229]. Однако генетические маркеры, указывающие на повышенный риск развития ФП у больных ХГС после УВО, исследованы недостаточно.

Исследование ассоциации SNP и риска прогрессирования ФП у больных с элиминацией HCV представлено в Таблицах 5.2 и 5.3. При анализе SNP генов, задействованных во внутриклеточном сигналинге активации реакций врожденного иммунитета (*CD209*, *TLR3*, *TLR7*, *TLR8*, *IFITM*, *MyD88*, *IFIH1*, *IRAK1*, *TAB3*, *MECP2*, *ELK1*) и синтезе интерферона (*IFNL1*, *IFNL3*, *IFNL4*), не было обнаружено статистически значимых ассоциаций. Среди SNP полифункциональных генов, участвующих в регуляции обмена веществ и клеточной пролиферации (*HNF4 α* , *Nat2*, *GPC3*, *XPO-5*, *TGFB2R*), выявлен полиморфизм гена ядерного фактора гепатоцитов *HNF4 α* , имеющий сильную ассоциацию с ФП (Таблица 5.2).

В рецессивной модели наследования установлено, что прогрессирование ФП ассоциировано с носительством минорного AA-генотипа rs4812829 *HNF4 α* . У больных с прогрессированием ФП после успешной элиминации вируса AA-генотип встречался в 2,7 раза чаще, чем у больных с регрессом, а расчетные показатели вероятности прогресса ФП у носителей этого полиморфизма были в 3 раза выше, чем у носителей других аллельных вариантов (Таблица 5.2). Ген *HNF4 α* играет важную роль в развитии и функциональной активности клеток печени и почек. Продукт гена – белок, ядерный фактор транскрипции 4 α , – связывается с ДНК и вызывает экспрессию нескольких десятков генов, в том числе гена, регулирующего транскрипцию miR-122, которая принимает активное участие в жизненном цикле вируса гепатита С. Мутации в экзонах гена *HNF4 α* ассоциированы с развитием сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома и дефицита тестостерона [192]. Представляется важным, что этот SNP маркирует предрасположенность к сахарному диабету 2-го типа и метаболическим нарушениям, которые сами по себе являются факторами прогрессирования ФП [68, 308].

Таблица 5.2 – Анализ ассоциаций SNP генов и прогрессирования фиброза печени у больных ХГС после успешной элиминации вируса

Ген, вариабельный сайт	Генотипы/ аллели	Характеристика групп сравнения		OR (95% CI)	<i>p</i>
		Больные ХГС с регрессией фиброза (<i>n</i> = 162), <i>n</i> (%)	Больные ХГС с прогрессированием фиброза (<i>n</i> = 44), <i>n</i> (%)		
<i>IFNL1</i> , rs30461	ТТ	113 (69,8)	32 (72,7)	1,0	–
	СТ	42 (25,9)	9 (20,5)	0,76 (0,33–1,72)	0,50
	СС	7 (4,3)	3 (6,8)*	1,51 (0,37–6,19)	0,56
	Т-аллель	268 (82,7)	73 (83,0)	0,98 (0,53–1,84)	0,96
	С-аллель	56 (17,3)	15 (17,0)		
	Доминантная модель	113 (69,8)	32 (72,7)	0,86 (0,41–1,82)	0,70
		49 (30,2)	12 (27,3)		
	Аддитивная модель	–	–	–	0,64
Рецессивная модель	155 (95,7)	41 (93,2)	1,62 (0,40–6,54)	0,49	
	7 (4,3)	3 (6,8)*			
<i>IFNL3</i> , rs12979860	СС	75 (46,3)	20 (45,5)	1,0	–
	СТ	68 (42,0)	18 (40,9)	0,99 (0,48–2,03)	0,98
	ТТ	19 (11,7)	6 (13,6)	1,18 (0,42–3,36)	0,75
	С-аллель	218 (67,3)	58 (65,9)	1,06 (0,65–1,75)	0,81
	Т-аллель	106 (32,7)	30 (34,1)		
	Доминантная модель	75 (46,3)	20 (45,5)	1,03 (0,53–2,02)	0,92
		87 (53,7)	24 (54,5)		
	Аддитивная модель	–	–	–	0,94
Рецессивная модель	143 (88,3)	38 (86,4)	1,19 (0,44–3,18)	0,73	
	19 (11,7)	6 (13,6)			
<i>IFNL3</i> , rs8099917	ТТ	113 (69,8)	30 (68,2)	1,0	–
	TG	39 (24,1)	10 (22,7)	0,97 (0,43–2,16)	0,93
	GG	10 (6,1)	4 (9,1)*	1,51 (0,44–5,14)	0,51
	Т-аллель	265 (81,8)	70 (79,5)	1,15 (0,64–2,08)	0,63
	G-аллель	59 (18,2)	18 (20,5)		
	Доминантная модель	113 (69,8)	30 (68,2)	1,08 (0,53–2,21)	0,84
		49 (30,2)	14 (31,8)		
	Аддитивная модель	–	–	–	0,79
Рецессивная модель	152 (93,8)	40 (90,9)	1,52 (0,45–5,10)	0,49	
	10 (6,1)	4 (9,1)*			

Таблица 5.2 (продолжение)

Ген, вариабельный сайт	Генотипы/ аллели	Характеристика групп сравнения		OR (95% CI)	<i>p</i>
		Больные ХГС с регрессией фиброза (<i>n</i> = 162), <i>n</i> (%)	Больные ХГС с прогрессированием фиброза (<i>n</i> = 44), <i>n</i> (%)		
<i>IFNL4</i> , rs368234815	ТТ/ТТ	75 (46,3)	18 (40,9)	1,0	–
	ТТ/ ΔG	71 (43,8)	22 (50,0)	1,29 (0,64–2,61)	0,48
	ΔG/ΔG	16 (9,9)	4 (9,1)*	1,04 (0,31–3,49)	0,95
	ТТ-аллель	221 (68,2)	58 (65,9)	1,11 (0,67–1,83)	0,68
	ΔG-аллель	103 (31,8)	30 (34,1)		
	Доминантная модель	75 (46,3)	18 (40,9)	1,25 (0,63–2,45)	0,52
		87 (53,7)	26 (59,1)		
	Аддитивная модель	–	–	–	0,77
Рецессивная модель	146 (90,1)	40 (90,9)	0,91 (0,29–2,88)	0,86	
	16 (9,9)	4 (9,1)*			
<i>CD209</i> , rs4804803	АА	109 (67,2)	31 (70,4)	1,0	–
	АG	50 (30,9)	12 (27,3)	0,84 (0,40–1,78)	0,66
	GG	3 (1,9)	1 (2,3)*	1,17 (0,12–11,67)	0,89
	А-аллель	268 (82,7)	74 (84,1)	0,91 (0,48–1,72)	0,76
	G-аллель	56 (17,3)	14 (15,9)		
	Доминантная модель	109 (67,2)	31 (70,5)	0,86 (0,42–1,78)	0,69
		53 (32,7)	13 (29,5)		
	Аддитивная модель	–	–	–	0,89
Рецессивная модель	159 (98,1)	43 (97,7)	1,23 (0,13–12,15)	0,86	
	3 (1,9)	1 (2,3)*			
<i>TLR3</i> , rs3775291	GG	52 (32,1)	15 (34,1)	1,0	–
	AG	81 (50,0)	21 (47,7)	0,90 (0,43–1,90)	0,78
	AA	29 (17,9)	8 (18,2)	0,96 (0,36–2,52)	0,93
	G-аллель	185 (57,1)	51 (58,0)	0,97 (0,60–1,56)	0,89
	А-аллель	139 (42,9)	37 (42,0)		
	Доминантная модель	52 (32,1)	15 (34,1)	0,91 (0,45–1,85)	0,80
		110 (67,9)	29 (65,9)		
	Аддитивная модель	–	–	–	0,96
Рецессивная модель	133 (82,1)	36 (81,8)	1,02 (0,43–2,42)	0,97	
	29 (17,9)	8 (18,2)			

Таблица 5.2 (продолжение)

Ген, вариабельный сайт	Генотипы/ аллели	Характеристика групп сравнения		OR (95% CI)	<i>p</i>
		Больные ХГС с регрессией фиброза (<i>n</i> = 162), <i>n</i> (%)	Больные ХГС с прогрессированием фиброза (<i>n</i> = 44), <i>n</i> (%)		
<i>TLR3</i> , rs13126816	GG	81 (50,0)	23 (52,2)	1,0	–
	AG	68 (42,0)	16 (36,4)	0,83 (0,41–1,69)	0,61
	AA	13 (8,0)	5 (11,4)	1,35 (0,44–4,20)	0,60
	G-аллель	230 (71,0)	62 (70,5)	1,03 (0,61–1,72)	0,92
	A-аллель	94 (29,0)	26 (29,5)		
	Доминантная модель	81 (50,0)	23 (52,3)	0,91 (0,47–1,78)	0,79
		81 (50,0)	21 (47,7)		
	Аддитивная модель	–	–	–	0,69
	Рецессивная модель	149 (92,0)	39 (88,6)	1,47 (0,49–4,37)	0,49
13 (8,0)		5 (11,4)			
<i>IFITM</i> , rs12252	TT	147 (90,7)	38 (86,4)	1,0	–
	TC	13 (8,0)	4 (9,1)	1,19 (0,37–3,86)	0,77
	CC	2 (1,3)*	2 (4,5)*	3,87 (0,53–28,36)	0,15
	T-аллель	307 (94,8)	80 (90,9)	1,81 (0,75–4,33)	0,18
	C-аллель	17 (5,2)	8 (9,1)		
	Доминантная модель	147 (90,7)	38 (86,4)	1,55 (0,56–4,26)	0,39
		15 (9,3)	6 (13,6)		
	Аддитивная модель	–	–	–	0,36
	Рецессивная модель	160 (98,7)	42 (95,5)	3,81 (0,52–27,85)	0,16
2 (1,3)		2 (4,5)*			
<i>MyD88</i> , rs6853	AA	129 (79,6)	36 (81,8)	1,0	–
	AG	30 (18,5)	8 (18,2)	0,96 (0,40–2,26)	0,92
	GG	3 (1,9)	0 (0)	–	0,36
	A-аллель	288 (88,9)	80 (90,9)	0,80 (0,36–1,79)	0,59
	G-аллель	36 (11,1)	8 (9,1)		
	Доминантная модель	129 (79,6)	36 (81,8)	0,87 (0,37–2,05)	0,75
		33 (20,4)	8 (18,2)		
	Аддитивная модель	–	–	–	0,66
	Рецессивная модель	159 (98,1)	44 (100)	–	0,36
3 (1,9)		0 (0)*			

Таблица 5.2 (продолжение)

Ген, вариабельный сайт	Генотипы/ аллели	Характеристика групп сравнения		OR (95% CI)	<i>p</i>
		Больные ХГС с регрессией фиброза (<i>n</i> = 162), <i>n</i> (%)	Больные ХГС с прогрессированием фиброза (<i>n</i> = 44), <i>n</i> (%)		
<i>IFIH1</i> , rs1990760	ТТ	52 (32,1)	14 (31,8)	1,0	–
	ТС	84 (51,9)	21 (47,7)	0,93 (0,43–1,98)	0,84
	СС	26 (16,0)	9 (20,5)	1,29 (0,49–3,36)	0,61
	Т-аллель	188 (58,0)	49 (55,7)	1,10 (0,68–1,77)	0,69
	С-аллель	136 (42,0)	39 (44,3)		
	Доминантная модель	52 (32,1)	14 (31,8)	1,01 (0,50–2,07)	0,97
		110 (67,9)	30 (68,2)		
	Аддитивная модель	–	–	–	0,78
Рецессивная модель	136 (84,0)	35 (39,8)	1,35 (0,58–3,13)	0,49	
	26 (16,0)	9 (20,5)			
<i>HNF4a</i> , rs4812829	GG	105 (64,8)	26 (59,1)	1,0	–
	GA	49 (30,2)	12 (27,3)	0,99 (0,46–2,12)	0,98
	AA	8 (5,0)	6 (13,6)	3,03 (0,97–9,49)	0,048
	G-аллель	259 (79,9)	64 (72,7)	1,49 (0,87–2,57)	0,14
	A-аллель	65 (20,1)	24 (27,3)		
	Доминантная модель	105 (64,8)	26 (59,1)	1,28 (0,64–2,52)	0,48
		57 (35,2)	18 (40,9)		
	Аддитивная модель	–	–	–	0,13
Рецессивная модель	154 (95,0)	38 (86,4)	3,04 (1,00–9,28)	0,042	
	8 (5,0)	6 (13,6)			
<i>HNF4a</i> , rs6031552	СС	110 (67,9)	31 (70,5)	1,0	–
	СА	45 (27,8)	10 (22,7)	0,79 (0,36–1,74)	0,56
	АА	7 (4,3)	3 (6,8)*	1,52 (0,37–6,23)	0,56
	С-аллель	265 (81,8)	72 (81,8)	1,00 (0,54–1,84)	1,00
	А-аллель	59 (18,2)	16 (18,2)		
	Доминантная модель	110 (67,9)	31 (70,5)	0,89 (0,43–1,83)	0,75
		52 (32,1)	13 (29,5)		
	Аддитивная модель	–	–	–	0,67
Рецессивная модель	155 (95,7)	41 (93,2)	1,62 (0,40–6,54)	0,49	
	7 (4,3)	3 (6,8)*			

Таблица 5.2 (продолжение)

Ген, вариабельный сайт	Генотипы/ аллели	Характеристика групп сравнения		OR (95% CI)	<i>p</i>
		Больные ХГС с регрессией фиброза (<i>n</i> = 162), <i>n</i> (%)	Больные ХГС с прогрессированием фиброза (<i>n</i> = 44), <i>n</i> (%)		
<i>TGFβ2R</i> , rs4522809	ТТ	44 (27,2)	13 (29,5)	1,0	–
	ТС	81 (50,0)	19 (43,2)	0,79 (0,36–1,76)	0,57
	СС	37 (22,8)	12 (27,3)	1,10 (0,45–2,70)	0,84
	Т-аллель	169 (52,2)	45 (51,1)	1,04 (0,65–1,67)	0,86
	С-аллель	155 (47,8)	43 (48,9)		
	Доминантная модель	44 (27,2)	13 (29,5)	0,89 (0,43–1,85)	0,75
		118 (72,8)	31 (70,5)		
	Аддитивная модель	–	–	–	0,71
Рецессивная модель	125 (77,2)	32 (72,7)	1,27 (0,59–2,70)	0,54	
	37 (22,8)	12 (27,3)			
<i>NAT2</i> , rs1495741	АА	84 (51,9)	27 (61,4)	1,0	–
	ГА	55 (33,9)	14 (31,8)	0,79 (0,38–1,64)	0,53
	GG	23 (14,2)	3 (6,8)*	0,41 (0,11–1,46)	0,16
	А-аллель	223 (68,8)	68 (77,3)	0,65 (0,37–1,13)	0,12
	Г-аллель	101 (31,2)	20 (22,7)		
	Доминантная модель	84 (51,9)	27 (61,4)	0,68 (0,34–1,34)	0,26
		78 (48,1)	17 (38,6)		
	Аддитивная модель	–	–	–	0,35
Рецессивная модель	139 (85,8)	41 (93,2)	0,44 (0,13–1,55)	0,19	
	23 (14,2)	3 (6,8)*			
<i>XPO-5</i> , rs11077	АА	55 (34,0)	17 (38,6)	1,0	–
	АС	71 (43,8)	18 (40,9)	1,07 (0,48–2,38)	0,86
	СС	36 (22,2)	9 (20,5)	1,06 (0,41–2,73)	0,91
	А-аллель	181 (55,9)	52 (59,1)	0,88 (0,54–1,41)	0,59
	С-аллель	143 (44,1)	36 (40,9)		
	Доминантная модель	55 (34,0)	17 (38,6)	0,82 (0,41–1,63)	0,56
		107 (66,0)	27 (61,4)		
	Аддитивная модель	–	–	–	0,85
Рецессивная модель	126 (77,8)	35 (79,5)	0,90 (0,40–2,05)	0,80	
	36 (22,2)	9 (20,5)			

Примечание: * – в связи с $n < 5$ статистическую значимость рассчитывали с использованием точного критерия Фишера; полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.

Среди исследуемых генов, картированных на X-хромосоме, не обнаружено статистически значимых ассоциаций с прогрессированием ФП после успешной элиминации вируса у больных ХГС (Таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Анализ ассоциаций SNP генов, локализованных на X-хромосоме, и прогрессирования фиброза печени у больных ХГС после успешной элиминации вируса

Ген, вариабельный сайт	Алели*	Характеристика групп сравнения		OR (95% CI)	P
		Больные ХГС с регрессией фиброза (n = 239 аллелей), n (%)	Больные ХГС с прогрессированием фиброза (n = 66 аллелей), n (%)		
<i>TLR7</i> , rs179008	A	176(73,6)	52(78,8)	0,75 (0,39–1,45)	0,40
	T	63(26,4)	14(21,2)		
<i>TLR7</i> , rs179009	T	182(76,2)	48(72,7)	1,2 (0,65–2,22)	0,57
	C	57(23,8)	18(27,3)		
<i>TLR8</i> , rs3764879	C	172(72,0)	52(78,8)	0,69 (0,36–1,33)	0,27
	T	67(28,0)	14(21,2)		
<i>TLR8</i> , rs3764880	A	177(74,1)	50(75,8)	0,91 (0,49–1,72)	0,78
	G	62(25,9)	16(24,2)		
<i>MESP2</i> , rs1734791	A	181(75,7)	50(75,8)	1,0 (0,53–1,88)	0,99
	T	58(24,2)	16(24,2)		
<i>GPC3</i> , rs2267531	G	140(58,6)	42(63,6)	0,81 (0,46–1,42)	0,46
	C	99(41,4)	24(36,4)		
<i>ELK1</i> , rs1000619237	C	239(100)	66(100)	–	> 0,05
	G	0(0)	0(0)		
<i>TAB3</i> , rs1000129516	G	239(100)	66(100)	–	> 0,05
	A	0(0)	0(0)		
<i>IRAK1</i> , rs3027898	A	187(78,2)	52(78,8)	0,97 (0,50–1,87)	0,92
	C	52(21,8)	14(21,2)		

Примечание: * – аллели подсчитаны исходя из результатов обследования 162 больных ХГС с регрессией фиброза, в том числе 85 больных мужского пола и 77 – женского (239 аллелей), и 44 больных с прогрессом фиброза, в том числе 22 больных мужского пола и 22 – женского (66 аллелей)

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что риск прогрессирования ФП после успешной элиминации HCV значительно выше у людей с избыточной массой тела и с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Из лабораторных предикторов значение имеют активность АЛТ и уровень ОРН в крови на момент начала терапии. Кроме этого, установлен генетический маркер в виде AA-генотипа rs4812829 *HNF4α*, ассоциированный с риском прогрессирования ФП после терапии ПППД.

ГЛАВА 6 ИССЛЕДОВАНИЕ СЫВОРОТОЧНОЙ МИКРО-РНК 122 ПРИ ГЕПАТИТЕ С И АССОЦИИРОВАННОЙ С НИМ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ

Открытие в 2002 г. miR-122 значительно расширило представление о молекулярных механизмах патогенеза ВГС [180]. В отличие от других кластеров микроРНК, miR-122 обладает выраженной органоспецифичностью. 70 % miR-122 сконцентрировано в печени млекопитающих. Ген, кодирующий miR-122, картирован на 18-й хромосоме, а зрелая РНК после транспорта из ядра и обработки ферментами составляет 23 нуклеотида в длину [53, 355]. Доказательство возможности определения уровня экспрессии miR-122 в крови в свободной циркуляции или в составе микровезикул открыло широкие перспективы для ее диагностического использования. Уникальная сигнатура miR и высокая стабильность позволили предложить специфические профили для диагностики рака легкого и колоректального рака [65, 108, 355].

MiR-122, помимо регуляции липидного, углеводного обмена и участия в обеспечении жизненного цикла HCV, играет роль эффективного онкосупрессора в гепатоцитах. В эксперименте у мышей с нокаутом гена *MIR-122* спонтанно развивается ГЦК [316]. В связи с этим патологические процессы, сопровождающиеся критическим снижением экспрессии miR-122, должны рассматриваться с позиций риска развития рака печени.

В проведенных к настоящему времени исследованиях обобщены результаты определения miR-122 у больных с различной патологией печени [131, 206, 355]. К сожалению, эти данные трудно сопоставимы в связи с использованием нестандартных референтных РНК и различных контрольных групп. Вместе с тем представляется важным сравнительный анализ уровня miR-122 при ВГС в динамике развития инфекционного процесса и на фоне проведения лечения ПППД.

Для определения клинического значения miR-122 было проведено одномоментное многоцентровое выборочное неконтролируемое сравнительное исследование типа «случай-контроль» в параллельных группах пациентов с ОГС, ХГС с различной степенью ФП, ЦП, ГЦК и здоровых добровольцев.

Для анализа среднего относительного уровня miR-122 в плазме крови были сформированы три опытные и две контрольные группы. Когорта больных гепатитом С включала 17 больных ОГС, 158 больных ХГС и 86 больных ГЦК, ассоциированной с HCV. Контрольные группы состояли из 84 практически здоровых лиц и 62 больных ЦП неинфекционной этиологии.

Средний уровень miR-122 существенно отличался в исследуемых когортах (Таблица 6.1). Наиболее высокий уровень miR-122 в плазме крови был обнаружен у больных ОГС в разгар желтушного периода. Уровень miR-122 показал прямую корреляцию с активностью печеночных трансаминаз у больных ОГС и ХГС с более высоким коэффициентом корреляции при остром течении гепатита (Рисунки 6.1, 6.2). Обнаруженное в настоящей работе в острый желтушный период болезни существенное повышение уровня miR-122 в крови, по-видимому, отражает цитолиз гепатоцитов. В связи с этим ранее было предложено использовать miR-122 как неинвазивный показатель поражения печени любой этиологии [224, 344].

Таблица 6.1 – Статистическая значимость различий (*p*) среднего относительного уровня ($M_{cp} \pm m$) miR-122 (в ОЕ) в крови больных в исследуемых когортах

Группы	ОГС	ХГС (F0–F1)	ХГС (F4)	ЦП неинфекционной этиологии	ГЦК	Здоровые люди (контроль)
$M_{cp} \pm m$ (ОЕ)	34,6 ± 3,59	3,4 ± 0,39	2,1 ± 0,42	1,9 ± 0,35	0,36 ± 0,06	1,03 ± 0,08
ОГС	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ХГС (F0–F1)	–	–	< 0,05	< 0,01	< 0,001	< 0,001
ХГС (F4)	–	–	–	>0,05	< 0,001	< 0,05
ЦП	–	–	–	–	< 0,001	< 0,05
ГЦК	–	–	–	–	–	< 0,001

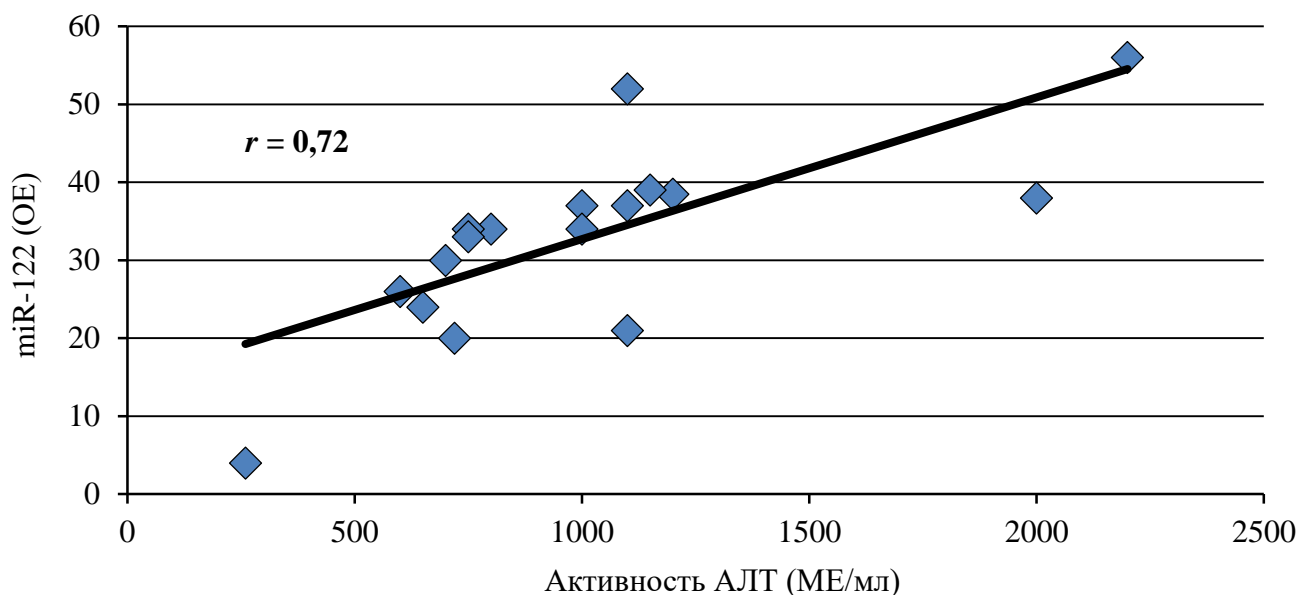


Рисунок 6.1 – Корреляция между активностью АЛТ и уровнем miR-122 крови при остром гепатите С

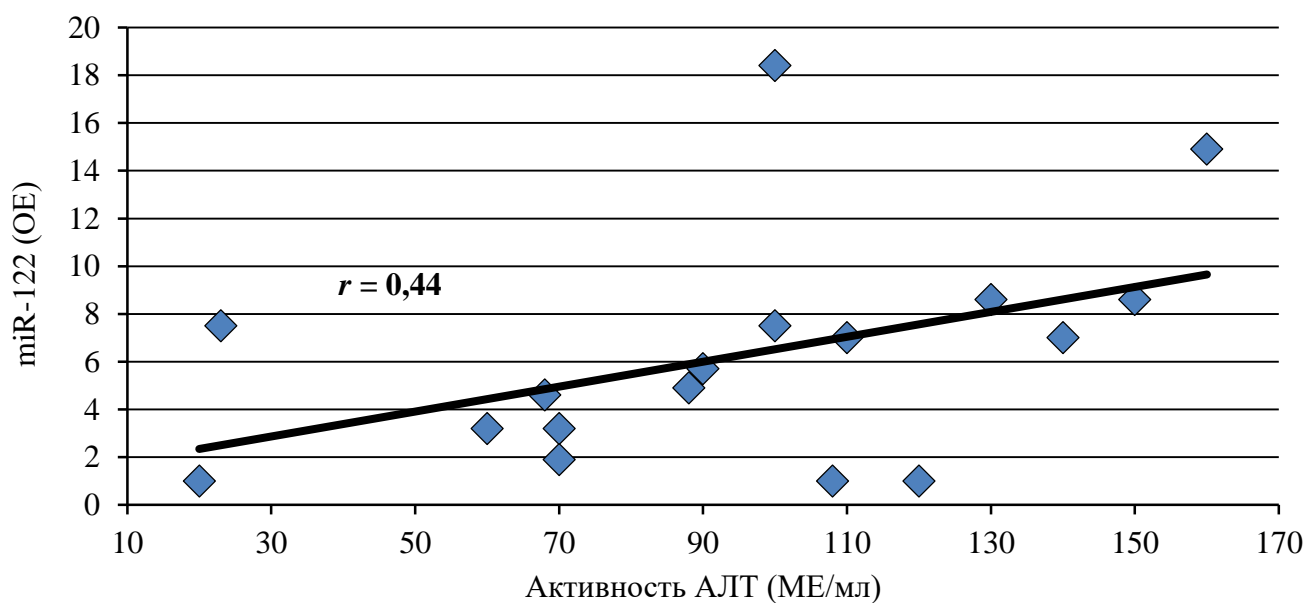


Рисунок 6.2 – Корреляция между активностью АЛТ и уровнем miR-122 крови при хроническом гепатите С

В связи с высокой чувствительностью к цитолизу гепатоцитов miR-122 была предложена в качестве маркера лекарственного поражения печени, включая наркотические вещества [197]. Передозировка ацитоминофена приводила к токсическому гепатиту, ранним лабораторным подтверждением которого

служила miR-122, а ее повышение опережало активность печеночных трансаминаз [197].

По нашим данным, в сравнении со здоровыми лицами уровень miR-122 при развитии острого гепатита повышается в среднем в 35 раз. Степень повышения печеночных трансаминаз также отражает интенсивность цитолиза, что широко используется в практической медицине. Поэтому наличие корреляции между уровнем miR-122 и активностью АЛТ вполне ожидаемо. Коэффициент корреляции оказался выше при ОГС, чем при ХГС (Рисунок 6.2). Таким образом, уровень miR-122 наряду с биохимическими маркерами может быть индикатором цитолитического синдрома, особенно при остром поражении печени.

При формировании хронического течения экспрессия miR-122 значительно снижалась, но оставалась статистически значимо выше, чем у здоровых лиц. Анализ уровня miR-122 относительно данных эластометрии у больных ХГС показал, что по мере прогрессирования ФП снижается уровень экспрессии miR-122 (Рисунок 6.3).

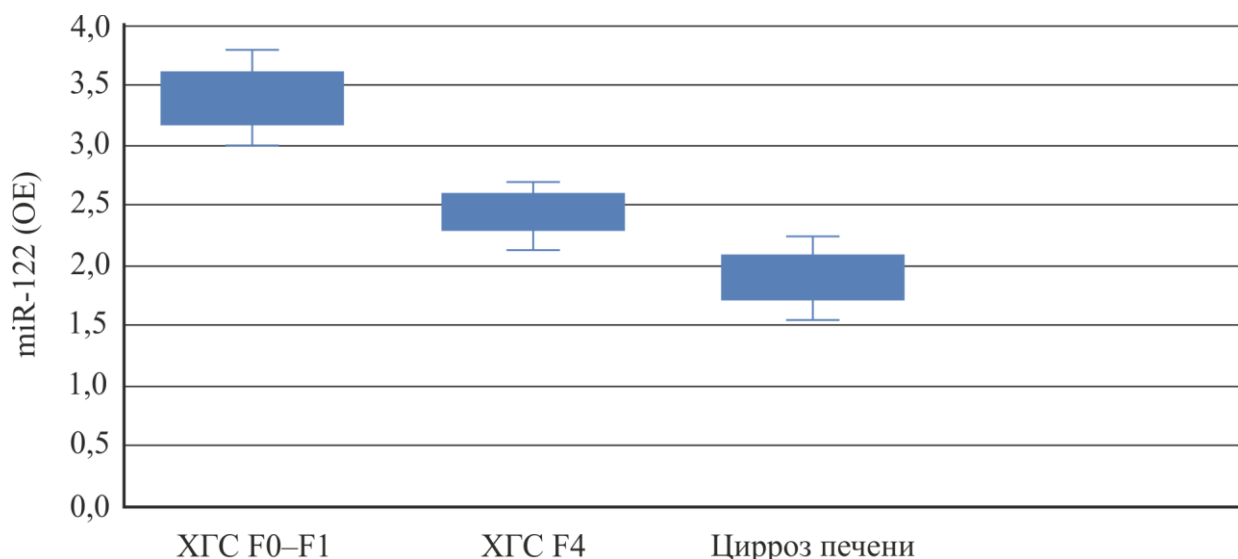


Рисунок 6.3 – Уровень miR-122 (OE) в зависимости от степени фиброза печени у больных ХГС и циррозом печени неинфекционной этиологии

Значительное снижение уровня miR-122, очевидно, обусловлено замещением массы функционирующих гепатоцитов соединительной тканью, не содержащей

miR-122. Однако даже в продвинутой стадии ФП и у больных с клиническими проявлениями ЦП уровень miR-122 оставался более высоким, чем у здоровых лиц. Не обнаружено отличий между относительными показателями miR-122 у больных ХГС в стадии ЦП и у больных ЦП неинфекционной этиологии, т. е. снижение экспрессии miR-122 носит неспецифический характер и обусловлено уменьшением количества функциональных гепатоцитов в печени.

В динамике противовирусного лечения у больных ХГС обнаружено прогрессивное снижение уровня miR-122 с наибольшим падением на 4-й неделе (Рисунок 6.4).

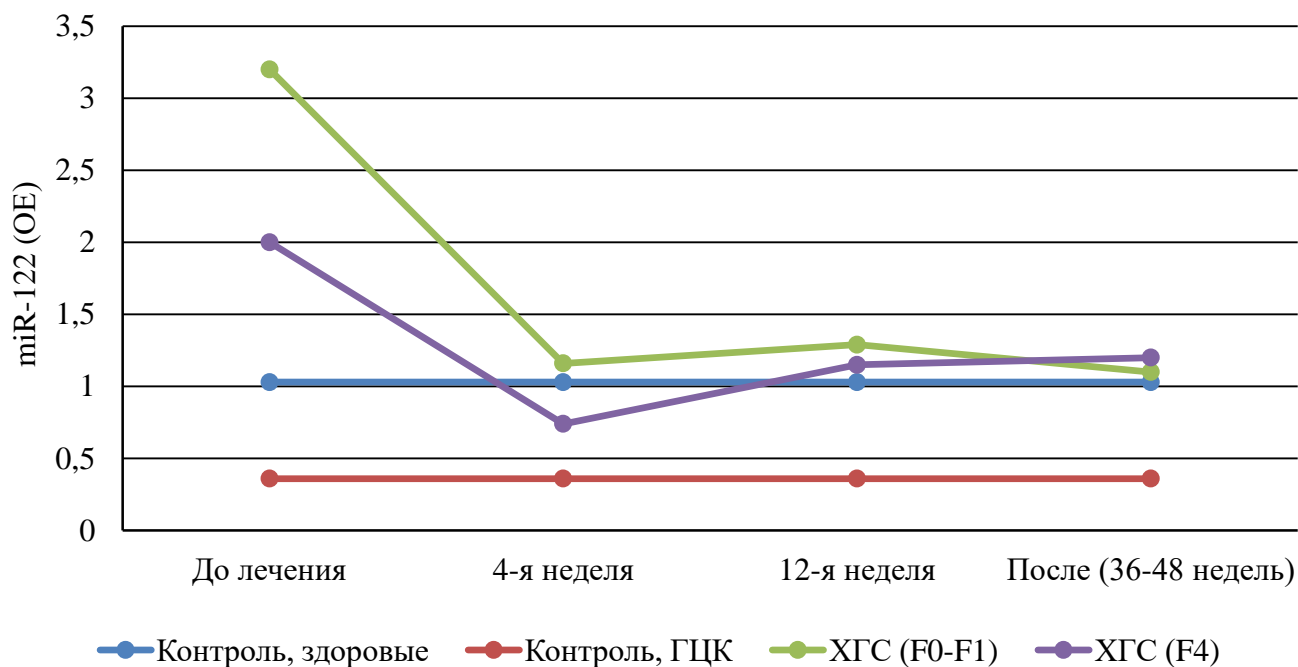


Рисунок 6.4 – Изменение уровня экспрессии miR-122 (OE) в динамике на фоне лечения ХГС ПППД

При этом в группе больных ХГС (F0–F1) в дальнейшем экспрессия miR-122 не отличалась от показателей контроля ($1,16 \pm 0,18$ против $1,03 \pm 0,08$ соответственно; $p > 0,05$), но была статистически значимо выше, чем у больных ГЦК ($p < 0,001$). У больных продвинутым ФП (F4) снижение относительного уровня miR-122 было более продолжительным ($0,74 \pm 0,08$ против $1,03 \pm 0,08$ соответственно; $p < 0,01$) и достигало показателей у здоровых лиц лишь к 12-й неделе терапии. Как и в первом

случае, степень снижения miR-122 у больных ХГС с F4 не достигала среднего значения показателя у больных ГЦК ($p < 0,001$).

Развитие ГЦК на фоне ХГС сопровождалось критическим снижением уровня miR-122 в 100 раз по сравнению с больными ОГС и в 10 раз по сравнению с больными ХГС (Рисунок 6.5).

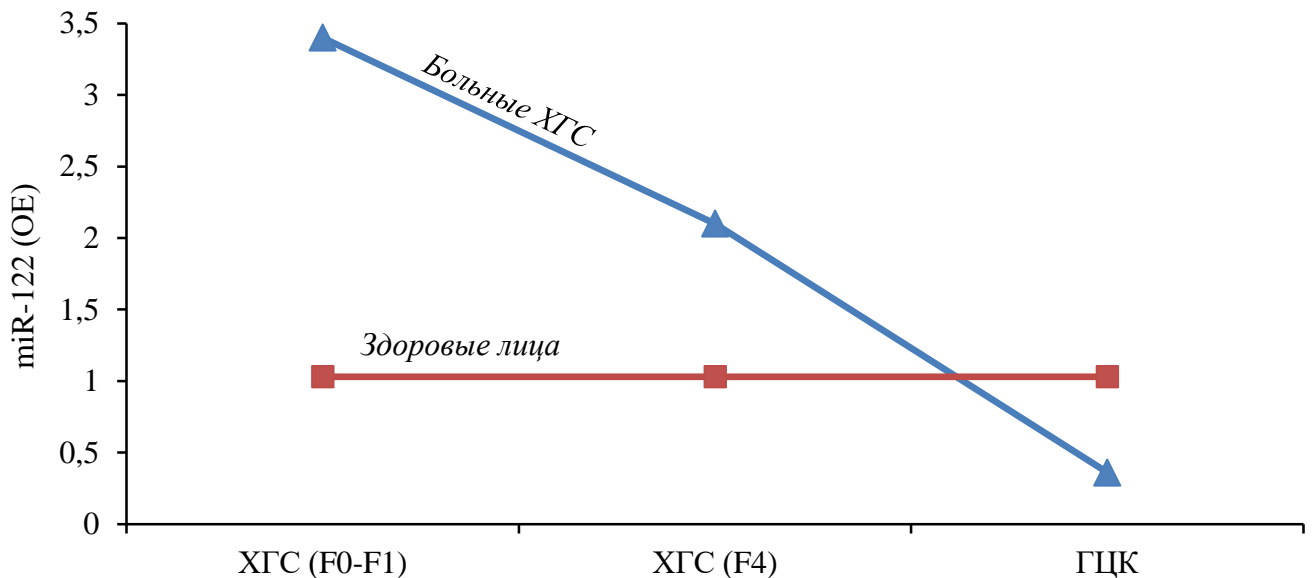


Рисунок 6.5 – Изменение уровня miR-122 в процессе прогрессирования фиброза и трансформации ХГС в ГЦК

Сначала на стадии ЦП уровень miR-122 приближался к среднему значению у здоровых людей, но оставался существенно выше его ($p < 0,05$). На очень раннем этапе развития ГЦК экспрессия miR-122 достигает соответствующего показателя у здоровых лиц и статистически значимо не отличается от него. В последующем на фоне развития рака печени происходило критическое снижение уровня miR-122 в крови, характеризующееся его падением до 0,36 OE ($p < 0,001$). Таким образом, использование в качестве контроля уровня miR-122 у здоровых лиц может оказаться неинформативным на ранних стадиях развития опухоли. К сожалению, в условиях одномоментного ретроспективного исследования не удалось обнаружить отличий между уровнем miR-122 у больных с ранней (I по классификации TNM) и

продвинутой (II–III по классификации TNM) стадией ГЦК ($0,39 \pm 0,06$ и $0,33 \pm 0,06$ ОЕ соответственно; $p > 0,05$).

Полученные данные о существенном повышении экспрессии miR-122 у больных ХГС и резком снижении ее экспрессии при развитии ГЦК могут быть использованы для прогнозирования рака печени. С учетом того, что контролем в данном случае является сопоставление уровня miR-122 в динамике у индивидуума, а не показатели у здоровых лиц, необходимо проводить регулярные мониторинговые исследования.

Таким образом, определение относительного уровня miR-122 в крови отражает степень цитолиза гепатоцитов и может служить критерием тяжести течения гепатита. Полученные данные подтверждают возможность использования показателей экспрессии miR-122 для оценки, прогнозирования скорости ФП. Снижение уровня miR-122 носит неспецифический характер и наблюдается как при вирусном, так и при неинфекционном генезе ЦП. Развитие ГЦК сопровождается еще более выраженным, чем при ЦП, угнетением экспрессии miR-122, что делает этот маркер перспективным в качестве предиктора прогресса ФП и развития ГЦК. В этом случае диагностическое значение для ГЦК имеет снижение miR-122 в 5–10 раз при динамическом наблюдении конкретного больного, а не сопоставление результата с показателями пула здоровых лиц.

ГЛАВА 7 ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ГЕПАТИТОМ С

7.1 Поиск эффективных сывороточных онкомаркеров для ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с гепатитом С

Цель настоящего раздела работы заключалась в том, чтобы по совокупности диагностических характеристик и корреляционных связей определить наиболее эффективные сывороточные онкомаркеры для ранней диагностики ГЦК, ассоциированной с HCV.

Было обследовано 55 больных ХГС в стадии ЦП с верифицированным диагнозом ГЦК. Группу сравнения составили 55 больных ХГС в стадии ЦП без ГЦК, сопоставимых по основным клиническим характеристикам с опытной группой. Исследование включало определение в опытной и контрольной группе AFP, AFP-L3, AnnA2, MDK, GPC3, DCP, DKK-1, OPN, GP73. Оценивали такие показатели, как Se, Sp, PPV, NPV, PLR, наличие корреляции между AFP и другими онкомаркерами.

На первом этапе были определены оптимальные пороговые значения (cut-off) для каждого онкомаркера (Таблица 7.1).

Выбранное пороговое значение соответствовало оптимальному соотношению Se и Sp. Наибольшая Se ($\geq 80,0\%$) выявлена при использовании для диагностики ГЦК MDK, AnnA2, OPN. В отличие от этого, наилучшими показателями Sp ($\geq 80,0\%$) характеризовались AFP, AFP-L3, GPC3, DCP, DKK-1, GP73 (Таблица 7.2).

Таблица 7.1 – Оптимальное пороговое значение и взаимосвязь между AFP и другими онкомаркерами

Онкомаркер	Коэффициент корреляции (r)	p коэффициента корреляции	Частота положительных результатов при AFP < 20 нг/мл (%)	Оптимальное значение cut-off (нг/мл)
AFP	–	–	–	16,0
AFP-L3	0,576	0,0003	13,3	13,5
AnnA2	0,337	0,048	33,3	16,0
MDK	0,241	0,16	73,3	0,80
GPC3	0,190	0,27	50,0	1,0
DCP	0,490	0,0029	20,0	20,0
DKK-1	0,272	0,11	43,3	1,2
OPN	0,145	0,41	66,7	80,0
GP73	0,262	0,13	53,3	1,2 МЕ/мл

Таблица 7.2 – Результаты сравнительной оценки диагностической эффективности онкомаркеров ГЦК при оптимальном значении cut-off

Онкомаркер	Se, n (%)	Sp, n (%)	AUC	95% CI (p_{AUC})	PPV (%)	NPV (%)	PLR
AFP	35(63,6)	44(80,0)	0,63	0,57–0,70 (0,002)	76,1	68,8	3,18
AFP-L3	16(29,1)	53(96,4)	0,679	55,5–79,1 (0,002)	88,9	57,6	6,33
AnnA2	44(80,0)	38(69,1)	0,793	67,4–89,0 (0,001)	72,1	77,6	2,59
MDK	47(85,5)	35(63,6)	0,795	67,4–89,0 (0,001)	70,1	81,4	2,35
GPC3	36(65,5)	51(92,7)	0,836	72,1–92,5 (0,001)	90,0	72,9	9,0
DCP	30(54,6)	49(88,6)	0,760	64,4–86,6 (0,001)	83,3	66,2	4,79
DKK-1	28(50,9)	44 (89,1)	0,707	58,4–81,7 (0,002)	71,8	62,0	4,67
OPN	46(83,6)	38(69,1)	0,787	74,1–83,5 (0,001)	73,0	80,9	2,71
GP73	35(63,6)	44 (80,0)	0,764	64,4–86,6 (0,001)	76,1	68,8	3,18

У шести из девяти исследуемых маркеров (AnnA2, MDK, GPC3, DCP, OPN, GP73) такой интегральный показатель, как AUC, оказался выше среднего значения. В диагностическом плане это характеризует их как потенциально перспективные белки. Вместе с тем показатель PLR оказался самым высоким у GPC3 (Таблица 7.2). Это означает, что вероятность положительного теста у больных ХГС с ГЦК в 9 раз выше, чем у больных ХГС без ГЦК, что свидетельствует о существенном диагностическом преимуществе использования данного онкомаркера.

Для определения эффективной комбинации маркеров с AFP важно знать степень корреляции между ними. В случае отсутствия корреляции и при показателе AUC больше 0,75 каждый онкомаркер вносит свой дополнительный вклад в диагностическую эффективность, а не дублирует показатели AFP. Статистически значимая корреляция обнаружена между AFP и AFP-L3, AnnA2, DCP, что заставляет усомниться в целесообразности их совместного использования (см. Таблицу 7.1). Еще одним критерием для отбора перспективных диагностических онкомаркеров ГЦК является частота положительных результатов выявления онкомаркера у больных с AFP-негативным ГЦК [294]. В этом плане наилучшие результаты показали MDK, OPN, GP73 и GPC3 (см. Таблицу 7.1).

Результаты исследований наиболее информативных параметров, влияющих на диагностическую эффективность онкомаркеров и возможность их комбинированного использования с AFP, представлены в Таблице 7.3.

Оказалось, что наибольшим набором диагностических преимуществ обладают MDK, GPC3 и OPN. По отдельности эти онкомаркеры уже были в той или иной степени апробированы в диагностике ГЦК [146, 195, 281, 323].

Таблица 7.3 – Показатели диагностической эффективности онкомаркеров

Онкомаркер	Показатель				Сумма показателей диагностических преимуществ
	Отсутствие значимой корреляции с AFP	AUC > 0,75	PLR > 4,0	> 60 % положительных результатов у больных с уровнем AFP < 16 нг/мл	
AFP	–	–	+	–	-
AFP-L3	–	–	+	–	1
Ann A2	–	+	–	–	1
MDK	+	+	–	+	3
GPC3	+	+	+	–	3
DCP	–	+	+	–	2
DKK-1	+	–	+	–	2
OPN	+	+	–	+	3
GP73	+	+	–	–	2

MDK является фактором роста, стимулирующим пролиферацию и дифференцировку клеток. Установлено, что уровень MDK у больных ГЦК в среднем в 5 раз выше, чем у больных ЦП без ГЦК [146]. Однако в связи с тем, что уровень MDK подвержен физиологическим колебаниям, зависящим от пола и гормонального статуса человека [332], а его лабораторное определение существующими методами сопряжено с большой гетерогенностью и низкой воспроизводимостью результатов [356], этот онкомаркер был исключен из дальнейшего анализа.

OPN представляет собой интегрин-связывающий гликофосфопротеин, продуцирующийся в повышенном количестве при многих злокачественных новообразованиях [357]. OPN повышается за несколько месяцев до инструментального обнаружения ГЦК и обладает лучшей Se, чем AFP [79].

GPC3 принадлежит к семейству глипиканов-протеогликанов. Повышенный уровень GPC3 выявляется у 50–55 % пациентов с ГЦК и только у 5 % больных ЦП [219]. Самостоятельное значение GPC3 для диагностики ГЦК ограничено в связи с низкой Se [325]. GPC3 определяется иммуногистохимически в биоптатах печени,

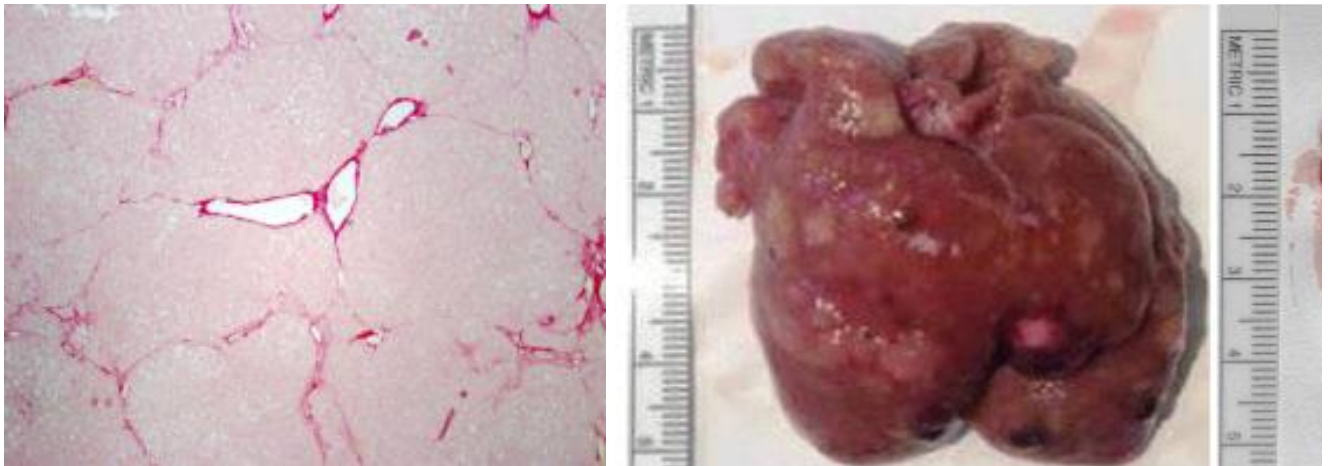
что используется в клинике при дифференциальной диагностике ГЦК и других поражений печени [208]. GPC3 отличается от остальных онкомаркеров существенно более высоким показателем PLR, что ставит его в ряд перспективных при комбинированном использовании.

Таким образом, в результате выполненной работы определены кандидатные белки, количественное определение которых в сыворотке крови больных ХГС имеет ряд диагностических преимуществ по сравнению с другими онкомаркерами. Результаты ROC-анализа и исследование корреляционных связей послужили основанием для более детального анализа AFP, GPC3, OPN в экспериментальных условиях и при их комбинированном использовании, что представлено в следующих разделах настоящей главы.

7.2 Клинико-экспериментальная оценка диагностической значимости некоторых онкомаркеров на ранней стадии развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных гепатитом С

В изучении ГЦК определенную актуальность представляет экспериментальное моделирование, которое позволяет определить диагностическую эффективность различных онкомаркеров на самой ранней стадии развития опухоли [320]. В онкогепатологии это приобретает особое значение в связи с редкими случаями диагностики ГЦК у людей на очень ранней стадии *in situ* и, соответственно, с невозможностью оценить эффективность определения тех или иных онкомаркеров в условиях клинической практики.

В соответствии с поставленными задачами на данном этапе работы предстояло сравнить диагностическую эффективность определения в крови AFP и OPN в эксперименте на животных с целью валидации экспериментальной модели ГЦК для изучения маркеров первичного рака печени. Экспериментальные исследования были выполнены на модели ГЦК, индуцированной введением диэтилнитрозамина крысам линии Фишер 344.



а

б

Рисунок 7.1 – а – фиброз печени у крыс, получавших ДЭН; окраска сириусом красным; микроскоп Olympus BX41, увеличение объектива 4×.

б – макроскопическое изображение печени крысы с визуальной оценкой количества и размеров опухолевых узлов

В исследование были включены два онкомаркера ГЦК – AFP и OPN.

AFP – единственный онкомаркер ГЦК, рекомендованный к практическому применению в различных методических руководствах и клинических рекомендациях [11, 107]. AFP характеризуется высоким уровнем Sp в диагностике ГЦК, что обуславливает включение его как диагностического маркера в большинство диагностических алгоритмов [281].

OPN относится к новым онкомаркерам, изучение которого пока ограничено небольшими исследованиями по типу «случай-контроль» [106]. Тем не менее, большинство исследователей оценивают OPN как перспективный биомаркер, диагностическое и прогностическое значение которого стоит исследовать при различных типах рака [84].

GPC3 у крыс и мышей, в отличие от человека, концентрируется преимущественно в ткани опухоли и в крови циркулирует в очень низкой концентрации, измеряемой в пикограммах [158, 348]. Вероятно, в связи с этим на момент проведения исследования не удалось обнаружить коммерческих тест-систем для выявления GPC3 в крови лабораторных крыс.

В опытной группе крыс на 20-й неделе эксперимента ГЦК визуализировалась у всех особей, получавших ДЭН (Рисунок 7.1а, б). Средние уровни AFP и OPN в опытной и контрольной группах животных составили $40,6 \pm 33,9$ и $8,7 \pm 1,5$ нг/мл, $44,7 \pm 9,3$ и $27,9 \pm 10,9$ нг/мл соответственно. При использовании для статистической обработки материала непараметрического критерия Колмогорова – Смирнова (λ) установлено, что уровень OPN существенно отличался в опытной и контрольной когортах ($\lambda = 1,46$; $p = 0,028$), в то время как в отношении AFP статистически значимых различий обнаружено не было ($\lambda = 1,01$; $p = 0,26$). (Рисунки 7.2, 7.3).

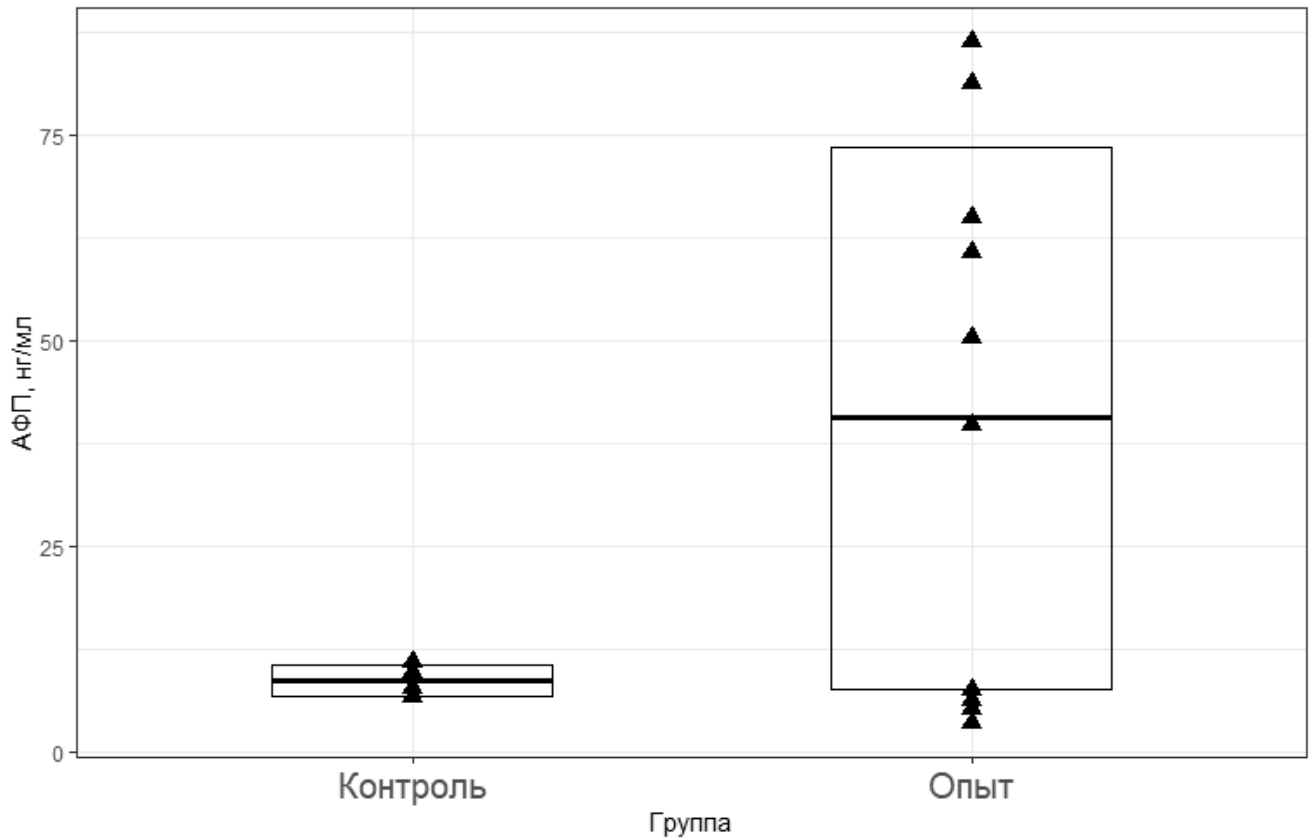


Рисунок 7.2 – Результаты исследования AFP
в группе экспериментальных крыс

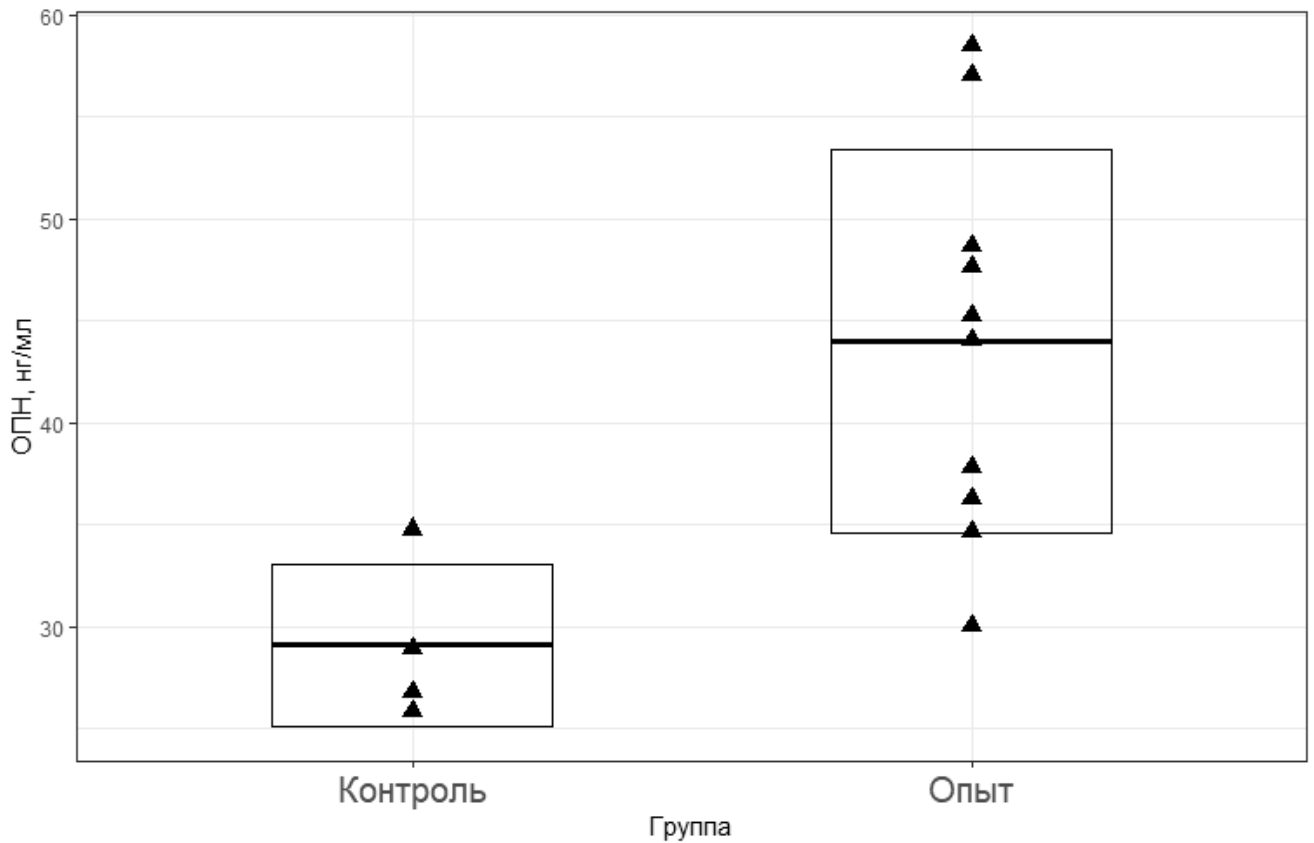


Рисунок 7.3 – Результаты исследования OPN в группе экспериментальных крыс.

Проведенное клинико-экспериментальное исследование показало, что экспериментальная модель рака печени, индуцированная у крыс диэтилнитрозамином, отражает последовательность стадий, характерных для ГЦК у человека: фиброз печени – цирроз – рак. Выявлено, что OPN в сравнении с AFP обладает более мощным диагностическим потенциалом для выявления ГЦК на ранней стадии заболевания.

7.3 Применение комбинации сывороточных онкомаркеров для прогнозирования гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с гепатитом С

В последние годы в связи с недостаточной эффективностью определения отдельных биомаркеров предпочтение отдается поиску комбинации двух и более белковых молекул, экспрессия которых обусловлена различными звеньями

патогенеза ГЦК, т. е. их выявление носит взаимодополняющий характер. Такие попытки описаны в отношении сочетанного определения AFP, OPN, AFP-L3, DCP, GP73, GPC3, DKK1 [113, 127, 156, 168, 255]. В Японии клинические рекомендации по диагностике и лечению ГЦК включают одновременное определение AFP, DCP и AFP-L3. Эта комбинация внедрена в практику работы учреждений здравоохранения страны с 2011 г. [71].

В настоящем разделе представлены результаты оценки диагностического значения комбинации онкомаркеров (AFP, OPN и GPC3), которые были выявлены как наиболее эффективные по результатам предварительного отбора у людей (Глава 7.1) и по данным эксперимента на животных (Глава 7.2).

Для изучения диагностической эффективности комбинации AFP + OPN + GPC3 были исследованы сыворотки крови от 55 больных ХГС в стадии ЦП, у которых при диспансерном наблюдении была выявлена ГЦК на ранней стадии развития (I–IIIА), и 55 проб крови больных ХГС в стадии ЦП, у которых при диспансеризации в течение не менее 1 года не обнаружено ГЦК.

Первоначально было осуществлено определение порогового значения для каждого онкомаркера путем расчета наибольшего значения индекса Юдена. Наилучшее пороговое значение (cut-off) для AFP составило 16,0 нг/мл, для GPC3 – 1,0 нг/мл, для OPN – 80,0 нг/мл (Таблица 7.4).

Эти пороговые значения были использованы для оценки комплекса показателей диагностической эффективности комбинированного определения AFP, OPN и GPC3 в сравнении с изолированным определением каждого онкомаркера (Таблицы 7,5, 7,6).

По результатам анализа отдельных онкомаркеров наибольшая Se зафиксирована при использовании OPN, но для него была выявлена относительно низкая Sp. Наилучшая Sp отмечена в отношении AFP и GPC3 при низком уровне Se в обоих случаях. Сочетанное определение трех онкомаркеров показало существенное преимущество их комбинированного использования (Таблица 7.6). При этом более высокая Se отмечена при сравнении с изолированным определением AFP и GPC3, а Sp была лучше, чем у OPN. Во всех случаях такой кумулятивный показатель, как

диагностическая информативность (точность; АС), был статистически значимо выше при применении трех онкомаркеров (Таблица 7.6).

Таблица 7.4 – Подбор оптимального порогового значения для AFP, GPC3 и OPN по наибольшему значению индекса Юдена

Маркер	Коэффициент показателя отсечки (cut-off)						
	1/2	1	2	2,5	5	10	25
AFP (нг/мл)							
cut-off	8	16	32	40	80	160	400
Se (%)	39 (70,9)	35 (63,6)	28 (50,9)	27 (49,1)	21 (38,2)	19 (34,6)	9 (16,4)
Sp (%)	37 (67,2)	44 (80,0)	45 (81,8)	46 (83,6)	49 (89,1)	51 (92,7)	55 (100)
Индекс Юдена	0,381	0,436	0,327	0,327	0,273	0,273	0,164
GPC3 (нг/мл)							
cut-off	0,1	0,2	0,4	0,5	1,0	2,0	5,0
Se (%)	55 (100)	55 (100)	46 (83,6)	44 (80,0)	36 (65,5)	14 (25,5)	1 (1,8)
Sp (%)	0 (0)	11 (20,0)	31 (56,4)	35 (63,6)	51 (92,7)	55 (100)	55 (100)
Индекс Юдена	0	0,20	0,400	0,436	0,582	0,255	0,018
OPN (нг/мл)							
cut-off	40	80	160	200	400	800	2000
Se (%)	48 (87,3)	46 (83,6)	41 (74,5)	39 (70,9)	34 (61,8)	23 (41,8)	16 (29,1)
Sp (%)	24 (43,6)	38 (69,1)	41 (74,5)	42 (76,3)	44 (80,0)	49 (89,1)	50 (90,9)
Индекс Юдена	0,309	0,527	0,490	0,472	0,418	0,309	0,120

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.

Таблица 7.5 – Первичные данные исследования сывороток крови больных ГЦК ($n = 55$) и ХГС ($n = 55$) для расчета Se, Sp, PPV, NPV, PLR и АС при изолированном определении онкомаркеров и использовании комбинации AFP + OPN + GPC3

Способ	Количество истинно положительных, n (%)	Количество ложно отрицательных, n (%)	Количество истинно отрицательных, n (%)	Количество ложно положительных, n (%)
AFP + OPN + GPC3	49 (89,1)	6 (10,9)	50 (90,9)	5 (9,1)
AFP	35 (63,6)	20 (36,4)	44 (80,0)	11 (20,0)
OPN	46 (83,6)	9 (16,4)	38 (69,1)	17 (30,9)
GPC3	36 (65,5)	19 (34,5)	51 (92,7)	4 (7,3)

Таблица 7.6 – Результаты оценки показателей диагностической эффективности комбинации AFP + OPN + GPC3 в сравнении с изолированным определением указанных онкомаркеров

№	Онкомаркеры	Se, n (%)	Sp, n (%)	PPV, %	NPV, %	PLR	ACC, %
1	AFP + OPN + GPC3	49 (89,1)	50 (90,9)	90,7	89,2	9,79	90,0
2	AFP	35 (63,6)	44 (80,0)	76,1	68,8	3,18	71,8
3	OPN	46 (83,6)	38 (69,1)	73,0	80,9	2,71	76,4
4	GPC3	36 (65,5)	51 (92,7)	90,0	72,9	9,00	79,1
	<i>p</i> ₁₋₂	0,002	> 0,05	0,006	0,001	–	0,001
	<i>p</i> ₁₋₃	> 0,05	0,004	0,001	> 0,05	–	0,01
	<i>p</i> ₁₋₄	0,003	> 0,05	> 0,05	0,003	–	0,03

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.

При анализе литературы был обнаружен способ диагностики ГЦК, основанный на изолированном определении GPC3 в сыворотке крови и ткани печени [22]. При высокой Sp данный способ позволяет диагностировать ГЦК только у половины больных. При этом в описании изобретения не приводится клиническая характеристика больных ГЦК, поэтому нет данных о стадировании больных по распространенности онкологического процесса [22]. Позднее, с целью повышения Se, было предложено комбинированное использование GPC3 с другими маркерами ГЦК – AFP, AFP-L3, DCP [88, 132, 195, 292].

В связи с этим для оценки сравнительной эффективности был выбран наиболее близкий способ, в котором используется комбинация двух онкомаркеров – AFP и GPC3 [132]. AFP является наиболее изученным биомаркером ГЦК, но его уровень зависит от стадии заболевания и размера опухоли, поэтому авторами способа в диагностический алгоритм дополнительно включен GPC3, обладающий высокой Sp. GPC3 продуцируют только клетки ГЦК, и его повышение в крови не зависит от распространенности процесса и наблюдается даже при небольших размерах опухолевого узла. Однако указанная

комбинация онкомаркеров имеет существенный диагностический недостаток, проявляющийся в низкой Se (Таблица 7.7).

Таблица 7.7 – Результаты сравнительной оценки эффективности предлагаемого способа и прототипа для диагностики ГЦК на ранней стадии заболевания (I–IIIА) по данным обследования 55 больных ХГС и 55 больных ГЦК

Способ	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	PLR	ACC (%)
AFP + OPN + GPC3	89,1	90,9	90,74	94,12	9,79	90,0
AFP + GPC3	69,1	90,9	88,37	76,92	7,59	80,0
χ^2	6,65	0	0,37	7,31	–	4,31
<i>p</i>	0,0099	1,0	0,54	0,007	–	0,0378

В отличие от вышеизложенного, при использовании комбинации 3 онкомаркеров (AFP + OPN + GPC3) у больных на ранней стадии ГЦК (I–IIIА по классификации TNM) Se метода составляет 89,1 %, Sp – 90,9 %, диагностическая точность – 90,0 %. Чувствительность предлагаемого способа выше Se известного способа ($p = 0,0099$), что также подтверждается более высоким показателем отрицательного прогностического значения ($p = 0,007$). PLR предлагаемого нами способа выше, чем у известного способа. Это означает, что вероятность положительного теста у больных ХГС в 9,79 раза выше, чем у здоровых лиц, что свидетельствует о высокой точности определения риска ГЦК (Таблица 7.7).

Проведение ROC-анализа показало, что площадь под кривой AUC при использовании предлагаемого способа статистически значимо больше, чем при использовании известного метода: AUC= 0,879 (95% CI: 0,802–0,933; $p < 0,001$) и AUC = 0,737 (95% CI: 0,644–0,816; $p < 0,001$) (Рисунок 7.4).

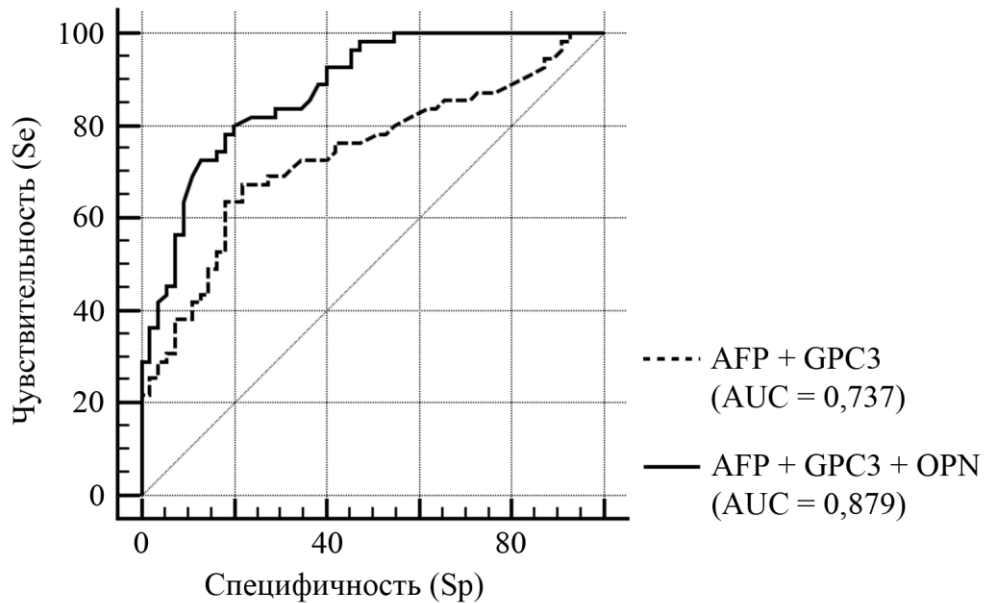


Рисунок 7.4 – ROC-анализ. Площадь под кривой Se и Sp (AUC) при использовании комбинации AFP + GPC3 и AFP + GPC3 + OPN

Высокая Se способа позволяет выявить максимальное количество пациентов, у которых имеется высокий риск развития ГЦК.

Уровень в крови трех предложенных онкомаркеров не коррелирует между собой, соответственно, каждый белок вносит свой самостоятельный вклад в обеспечение прогностической эффективности. Важным представляется включение в комбинацию онкомаркеров OPN, Se которого в сравнении с таковыми для AFP и GPC3 значительно выше. Недостаточная Sp OPN компенсируется включением высокоспецифичных для ГЦК онкомаркеров AFP и GPC3.

Предложен следующий алгоритм трактовки результата:

- при уровне трех определяемых онкомаркеров, меньшем или равном пороговому значению, риск развития ГЦК отсутствует;
- при превышении порогового значения одного из онкомаркеров риск развития заболевания низкий;
- при превышении порогового значения двух онкомаркеров риск развития заболевания высокий;

– при превышении порогового значения трех определяемых онкомаркеров прогнозируют абсолютный риск развития ГЦК.

Таким образом, данный способ может быть применен в рутинной медицинской практике, что подтверждается следующими клиническими примерами.

Клинический пример 1

Пациентка Л., родилась 12.11.1956, впервые обратилась в ОГАУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр» в 2017 г. с жалобами на повышенную утомляемость, тяжесть в правом подреберье. На момент обращения пациентке исполнился 61 год. В медицинской документации, представленной больной, установлены эпизоды повышения активности печеночных трансаминаз и ГГТП начиная с 2012 г. В анамнезе: частые ангины, тонзилэктомия в 15 лет. Переливание крови, употребление наркотиков отрицает. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, хронический пиелонефрит.

При обследовании в условиях диагностического центра в мае 2017 г. у больной выявлена РНК вируса гепатита С методом ПЦР, 1b генотип; вирусная нагрузка $5,6 \times 10^5$ МЕ/мл, АЛТ 87,8 МЕ/мл АСТ 97,6 МЕ/мл, ЩФ 288 Ед/л. Выявлено снижение альбумина до 34,89 г/л. Билирубин, общий белок – в пределах нормальных значений. УЗИ органов брюшной полости: в печени очаговых изменений не выявлено; увеличенный парапанкреатический лимфоузел и признаки липоматоза поджелудочной железы. По результатам эластометрии печени выявлен фиброз F4 по шкале METAVIR (32,0 кПа).

Поставлен диагноз: Хронический вирусный гепатит С, 1-й генотип, низкая биохимическая активность. Фиброз печени F4 по шкале METAVIR.

Больной назначена противовирусная терапия комбинацией препаратов омбитасвир + паритапревир + ритонавир + дасабувир в течение 12 недель. Лечение переносила удовлетворительно. Данные лабораторного и инструментального обследования к моменту окончания терапии: эритроциты $4,0 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты

$6,5 \times 10^9$ /л; тромбоциты 153×10^9 /л; АЛТ 22,7 МЕ/л; АСТ 31,7 МЕ/л; общий билирубин 20,3 мкмоль/л; альбумин 35,0 г/л; глюкоза 5,4 ммоль/л; креатинин 90,3 ммоль/л. РНК HCV не обнаружена. УЗИ органов брюшной полости: косовертикальный размер (КВР) печени 150 мм; площадь селезенки 52 см²; асцит нет; очаговых изменений в печени не выявлено. По предлагаемому способу выполнено определение уровня онкомаркеров в венозной крови: AFP – 10 нг/мл (пороговое значение 16 нг/мл); OPN – 472 нг/мл (пороговое значение 80 нг/мл), GPC3 – 3,25 нг/мл (пороговое значение 1 нг/мл). Таким образом, на момент окончания терапии два из трех онкомаркеров находились на уровне, превышающем пороговое значение. Прогноз заболевания ГЦК высокий.

В процессе диспансерного наблюдения подтверждено отсутствие вируса в крови в ПЦР через 1 и 3 месяца после окончания противовирусной терапии.

Через 3,5 месяца после окончания противовирусной терапии во время диспансерного наблюдения на УЗИ выявлено объемное образование размером 110 × 92 мм в левой доле печени, неоднородное, средней эхогенности. Для уточнения диагноза выполнено МСКТ с усилением. После контрастирования в сегменте S3 визуализируется гиподенсивное образование с нечеткими контурами. В артериальную фазу накапливает контраст. Размеры 0,8 × 0,9 × 1,1 см. Внутривенные и внепеченочные протоки не расширены. Заключение: объемное образование левой доли печени. Гепатоцеллюлярный рак. Под контролем УЗИ выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия образования. В мазках пунктата среди пролиферирующего печеночного эпителия обнаружены опухолевые клетки карциномы. В марте 2018 г. больной на стадии T1M0N0 выполнена левосторонняя гемигепатэктомия. Патолого-гистологическое заключение: ГЦК. В крае резекции опухолевых клеток нет. В лимфатических узлах метастазы не обнаружены. Выписана в удовлетворительном состоянии. По состоянию на февраль 2019 г. больная жива, состояние удовлетворительное. Таким образом, у пациентки Л. ГЦК развилась через 3,5 месяца после успешного курса противовирусной терапии на фоне ЦП. Применение предлагаемого способа позволило отнести больную к категории высокого риска, что через 3,5 месяца после

прогноза было подтверждено обнаружением опухоли методами визуализации (УЗИ, КТ) и гистологическим анализом биоптата ткани печени.

Клинический пример 2

Пациент Ю., родился 02.04.1948, обратился в ОГАУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр» в 2017 г. На момент обращения пациенту исполнилось 69 лет. Обратился к гастроэнтерологу с жалобами на ноющие боли в правом подреберье, вздутие, урчание после еды, боли беспокоят в течение 3 лет, появились после холецистэктомии (из минидоступа). Вредные привычки отрицает. Объективно: рост 148 см, вес 72 кг, ИМТ 33 кг/м². АД 170/90 мм рт. ст. ЧСС 82 уд./мин. Язык влажный, обложен. Живот мягкий безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Был поставлен диагноз: неалкогольный стеатогепатит, минимальная биохимическая активность (АЛТ – 52,3 МЕ/мл; АСТ – 44,9 МЕ/мл). ЩФ – 387 Ед/л. Рекомендовано обследование на вирусные гепатиты, назначена мембраностабилизирующая и метаболическая терапия.

Через полгода при обследовании: общий анализ крови – в пределах нормы, АЛТ 45,2 МЕ/мл; АСТ 42,2 МЕ/мл; ЩФ 388 Ед/л; билирубин 19,7 мкмоль/мл; HBsAg и anti-HBcor – отрицательные; anti-HCV – положительные. Выявлена РНК HCV, 1-й генотип, вирусная нагрузка $6,0 \times 10^4$ МЕ/мл. По данным УЗИ органов брюшной полости: признаки диффузного поражения без портальной гипертензии. Поставлен диагноз: Хронический гепатит С, 1-й генотип, минимальная биохимическая активность. Рекомендовано противовирусное лечение по двум возможным схемам, от чего больной категорически отказался.

В сентябре 2018 г. на приеме у гастроэнтеролога предъявлял жалобы на отеки на ногах к вечеру, боли в правом подреберье, изжогу, горечь во рту, тошноту. При осмотре: живот мягкий безболезненный, печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. По данным УЗИ органов брюшной полости: признаки диффузного поражения печени (цирроз), спленомегалия (62 см²). АЛТ 48 МЕ/мл; АСТ 39,3 МЕ/мл; билирубин 17,1 мкмоль/мл; общий анализ крови в пределах нормы.

Диагноз прежний. Вирусная нагрузка – $1,4 \times 10^6$ МЕ/мл. Уровень онкомаркеров в крови: AFP – 35,1 нг/мл (пороговое значение 16 нг/мл); OPN – 125,1 нг/мл (пороговое значение 80 нг/мл); GPC3 – 1,20 нг/мл (пороговое значение 1,0 нг/мл). Таким образом, на момент настоящего обследования три из трех онкомаркеров находились на уровне, превышающем пороговое значение. В связи с отказом от противовирусной терапии рекомендовано продолжить прием гепатопротекторов и повторить УЗИ органов брюшной полости через 3 месяца.

В начале 2019 г. проконсультирован гастроэнтерологом. Жалобы на сохраняющиеся отеки, общую слабость. Похудел на 6 кг за 3 месяца. Объективно: рост 148 см, вес 66 кг. Пальмарная эритема, расширена капиллярная сеть на шее. Отеки голеней и стоп. Живот мягкий болезненный в левой боковой области. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. По результатам обследования: АЛТ – 53,6 МЕ/мл; АСТ – 79,6 МЕ/мл; СОЭ – 27 мм/ч; при нормальных значениях общего белка – гипоальбуминемия (37,8 г/л) и гиперглобулинемия. Количественный анализ РНК гепатита С в крови (ПЦР) – 7×10^6 МЕ/мл. Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС): варикозное расширение вен пищевода 0–I степени, гастрит с эрозиями. УЗИ: объемное образование печени в 5-м сегменте, размером $3,9 \times 3,1 \times 3,7$ см. Площадь селезенки 78 см^2 .

МСКТ органов брюшной полости: в правой доле неоднородное бугристое образование размером $3,82 \times 3,0 \times 3,74$ см с четкими контурами, накапливает контраст в артериальную фазу. Направлен на консультацию к онкологу. Установлен диагноз ГЦК, стадия T2N0M0. Дальнейшее лечение проходил за границей.

Таким образом, наличие положительных результатов анализа AFP, OPN и GPC3 позволило отнести пациента Ю. к категории лиц с очень высоким риском развития ГЦК, что было подтверждено выявлением рака печени через 5 месяцев после прогноза.

Клинический пример 2

Пациент С., родился 20.08.1955, обратился в ОГАУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр» в 2016 г. На момент

обращения пациенту исполнился 61 год. Консультирован инфекционистом. Клинический диагноз: Хронический гепатит С, 1b генотип, минимальная биохимическая активность, индекс гистологической активности 14–15 баллов с признаками формирующегося цирроза печени, минимальная ферментативная активность. По данным УЗИ: увеличение печени (вертикальный размер 16 см), жировой гепатоз I степени. ФГДС: умеренно выраженный смешанный гастрит. Дуоденит.

Рекомендована противовирусная терапия препаратами: омбитасвир + паритапревир + ритонавир + дасабувир + рибавирин в течение 12 недель.

В январе 2017 г. на фоне проводимой противовирусной терапии: РНК HCV не определяется методом ПЦР; АЛТ 95 МЕ/мл; АСТ 64 МЕ/мл; билирубин 21,2 мкмоль/мл; альбумин 31,0 г/л. К моменту завершения терапии (12 недель) вирус гепатита С в крови не определяется, показатели общего анализа крови в норме; АЛТ 22,6 МЕ/мл; АСТ 29,0 МЕ/мл. ГГТП – 88 Ед/л; общий белок и альбумин в пределах нормальных значений. Уровень онкомаркеров в крови: AFP – 8,0 нг/мл (пороговое значение 16 нг/мл); OPN – 66,2 нг/мл (пороговое значение 80 нг/мл); GPC3 – 0,3 нг/мл (пороговое значение 1,0 нг/мл). Таким образом, на момент обследования ни один из трех онкомаркеров не превысил уровня порогового значения.

Больной находился в состоянии диспансерного наблюдения в течение двух лет. Каждые полгода проходил обследование включающее общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические анализы, ПЦР на HCV, УЗИ органов брюшной полости. Через 1 год после окончания терапии: AFP – 8,05 МЕ/мл; OPN – 23,1 нг/мл; GPC3 – 0,2 нг/мл. Заключение МСКТ печени: очаговых изменений в печени не обнаружено, данных за гепатоцеллюлярный рак не выявлено.

По прошествии двух лет после противовирусной терапии (февраль 2019 г.) констатировано достижение стойкого вирусологического ответа. HCV RNA не определяется. Общий анализ крови в норме. АЛТ 25 МЕ/мл; АСТ 27 МЕ/мл; билирубин 17,5 мкмоль/мл; ЩФ 249 Ед/л; ГГТП 72 Ед/л; сохраняется гипоальбуминемия и гиперглобулинемия. По данным УЗИ: признаки цирроза

печени без портальной гипертензии. Площадь селезенки – 55 см². Очаговых образований в печени не выявлено.

Таким образом, у больного ХГС в стадии ЦП достигнут стойкий вирусологический ответ после успешной противовирусной терапии. Исследование онкомаркеров на момент окончания терапии и через 1 год после ее проведения не выявило положительных результатов анализа на AFP, OPN и GPC3, что позволило исключить риск развития ГЦК. В процессе двухлетнего диспансерного наблюдения было подтверждено отсутствие ГЦК у данного больного.

7.4 Разработка диагностической шкалы оценки риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническим гепатитом С

Цель настоящего раздела работы заключалась в разработке шкалы с улучшенными показателями Se и точности определения риска развития ГЦК у больных ХГС.

Внедрение в клиническую практику эффективных препаратов лечения ВГС способствовало разработке прогностических моделей для расчета риска развития ГЦК после лечения ПППД и элиминации вируса. Обычно такие формулы учитывают возраст, пол, факт достижения УВО, стадию ЦП, количество тромбоцитов, уровень альбумина, билирубина, соотношение АСТ/АЛТ [151, 312]. Некоторые модели включают в оценку неинфекционные факторы риска, например, наличие сахарного диабета 2-го типа [47]. Небольшое число диагностических шкал основано на анализе содержания AFP на момент окончания терапии ПППД [312, 313].

Отдельные диагностические шкалы разработаны для больных ХГВ [336]. В большинстве из них, кроме половозрастной характеристики индивидуума, используются количественные показатели репликации HBV [345].

К числу новых разработок следует отнести способ оценки риска развития ГЦК у больных ХГС, завершивших лечение ПППД [19]. В математическую формулу способа вошли уровень AFP, пол пациента, активность АЛТ, стадия ФП

и показатели плотности печеночной ткани по данным эластометрии. Se и Sp способа составляет 35,9 % и 74,3 % соответственно. Отношение правдоподобия положительного результата составляет 1,4 (то есть вероятность положительного результата у больного практически равна вероятности положительного результата у здорового). Кроме того, проведение эластометрии требует наличия фиброскана, что затрудняет использование данного способа оценки риска в небольших населенных пунктах и сельской местности.

С целью устранения вышеуказанных недостатков известных шкал была разработана новая формула с улучшенными показателями точности определения риска ГЦК. Новым в предлагаемом способе является то, что в формуле оценки риска используют комбинацию персонализированных информационных критериев индивидуума и лабораторных показателей венозной крови, имеющих высокую Se и статистически значимые признаки; рассчитывают коэффициенты по формуле, вычисляя по их величине риск развития ГЦК у больных ХГС.

Математическая формула предполагает совместное использование сывороточных белковых маркеров AFP и OPN. Уровень AFP коррелирует с размером опухоли, что затрудняет его использование для диагностики раковых образований небольшого размера. Поэтому в качестве дополнительного информативного критерия выбран OPN, который показал высокую Se на ранних стадиях ГЦК. Отмечено, что ГЦК чаще встречается у мужчин, чем у женщин, и диагностируется в основном в возрасте более 60 лет. По этой причине возраст и пол были выбраны в качестве компонентов формулы. Кроме того, такие показатели гематологических тестов, как количество эритроцитов и активность АЛТ, являются стандартными признаками хронических заболеваний печени. Известно, что на ранней стадии ГЦК наблюдается эритроцитоз вследствие продукции опухолевыми клетками печени эритропоэтина, который стимулирует образование эритроцитов в костном мозге. Повышение в крови активности АЛТ, преимущественно представленного в клетках печени, является показателем цитолиза. При этом ГЦК вызывает умеренное повышение активности АЛТ по сравнению с таковой при ВГ. Информативные признаки выбраны

с использованием F-критерия Фишера, коэффициенты подобраны посредством метода наименьших квадратов. В формуле используют персонализированные информационные критерии индивидуума и лабораторные показатели для расчета двух функций, вычисляют их числовые значения и рассчитывают коэффициенты по формулам:

$$F_1 = -73,1676 + 0,4846 \times B + 6,5932 \times П + 22,3483 \times Э + 0,024 \times АЛТ + \\ + 0,0015 \times АФП + 0,056 \times ОПН$$

$$F_2 = -72,7678 + 0,2393 \times B + 9,9954 \times П + 24,3663 \times Э + 0,0018 \times АЛТ + \\ + 0,0012 \times АФП - 0,0009 \times ОПН$$

где: В – возраст пациента; П – пол (1 – мужской, 2 – женский); Э – эритроциты ($\times 10^{12}/л$); АЛТ – аланинаминотрансфераза (МЕ/л); АФП – альфа-фетопротеин (МЕ/мл); ОПН – остеоопонтин (нг/мл).

При этом если $F_1 > F_2$, у больных ХГС определяют высокий риск развития ГЦК, а при $F_1 < F_2$ – низкий.

Следуя традиции присвоения названий прогностическим шкалам и используя первые буквы латинских написаний элементов формулы, предложено сокращенное название разработанной шкалы – AGE2AO.

Для клинической апробации прогностической шкалы были обследованы 55 больных ГЦК и 70 больных ХГС. В качестве контроля для сравнения использована известная формула В. Г. Морозова и соавт. [19]. Предлагаемая шкала показала Se 79 % (95% CI: 64–91), Sp 76 % (95% CI: 64–85). Отношение правдоподобия положительного результата составило 3,27 (95% CI: 2,1–5,1), то есть вероятность положительного результата у больного в 3,27 раза выше вероятности положительного результата у здорового человека (Таблица 7.8).

Таблица 7.8 – Сравнительная эффективность прогнозирования ГЦК с использованием предлагаемого способа и прототипа

Сравниваемые методы	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	PLR
Разработанная шкала	79	76	65	87	3,27
Шкала В. Г. Морозова и соавт. (прототип)	36	74	44	68	1,4
<i>p</i>	0,0002	1	0,34	0,05	0,004

Эффективность практического использования разработанной шкалы подтверждается следующими клиническими примерами.

Клинический пример 4

Пациент Х., родился 04.06.1959. Обратился в ОГАУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр» в марте 2015 г. На момент обращения больному исполнилось 56 лет. Из анамнеза установлено, что болен хроническим вирусным гепатитом С, который был впервые выявлен в 2013 г. Переливание крови, проведенные в прошлом операции, употребление внутривенных наркотиков отрицает. Хроническое течение подтверждено повторным выявлением РНК HCV и флюктуирующим уровнем трансаминаз в крови с периодическим повышением до трех норм. По результатам эластометрии печени выявлен фиброз F4 по шкале METAVIR (32,8 кПа). Острый период заболевания прошёл незаметно, желтуху в анамнезе отрицает. Жалобы на быструю утомляемость, слабость, чувство дискомфорта и периодические тупые боли в правом боку. Вес 80 кг, рост 179 см, ИМТ 25,0 кг/м². В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 68 уд./мин. Живот мягкий безболезненный. Пальпаторно обнаружено увеличение печени и селезенки. Симптом поколачивания отрицательный, периферических отёков нет. При лабораторном обследовании: эритроциты $4,8 \times 10^9$ /л; лейкоциты $6,1 \times 10^9$ /л, тромбоциты 155×10^9 /л; АЛТ 84 МЕ/л; АСТ 56 МЕ/л; общий билирубин 16 мкмоль/л; HBsAg, антитела к ВИЧ не выявлены. По данным УЗИ органов брюшной полости: увеличение печени до 160 мм, площадь

селезенки 84 см². При проведении ПЦР обнаружен генотип 1b. Поставлен клинический диагноз: Хронический вирусный гепатит С, 1b генотип, умеренная биохимическая активность, стадия фиброза печени F4 по шкале METAVIR, тромбоцитопения. Больному проведен 48-недельный курс лечения препаратами пегилированного интерферона-α2а и рибавирина. Лечение переносил удовлетворительно. В процессе лечения наблюдались осложнения в виде лейкопении (до $2,3 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопении (до $65 \times 10^9/\text{л}$). Достигнут устойчивый вирусологический ответ, подтвержденный отсутствием вируса в ПЦР на момент окончания терапии и через 6 месяцев диспансерного наблюдения.

После окончания противовирусной терапии находился на диспансерном наблюдении. Каждые 5–8 месяцев проходил клинико-лабораторное и инструментальное обследование. При обследовании через 6 месяцев (на момент обследования больному исполнилось 57 лет): эритроциты $4,1 \times 10^{12}/\text{л}$; лейкоциты $4,2 \times 10^9/\text{л}$; тромбоциты $149 \times 10^9/\text{л}$; АЛТ 27 МЕ/л; АСТ 36 МЕ/л; общий билирубин 26 мкмоль/л; альбумин 40 г/л; глюкоза 6,4 ммоль/л; креатинин 67,5 ммоль/л. РНК HCV не обнаружена. УЗИ органов брюшной полости: КВР печени 140 мм; площадь селезенки 72 см²; асцита нет, очаговых изменений в печени не выявлено. AFP – 8,5 нг/мл; OPN – 472 нг/мл. Исходя из указанных результатов обследования, расчетный риск развития ГЦК у данного пациента составил:

$$F_1 = -73,1676 + 0,4846 \times 57 + 6,5932 \times 1 + 22,3483 \times 4,1 + 0,024 \times 27 + \\ + 0,0015 \times (0,8264 \times 8,5) + 0,056 \times 472 = 55,9775666$$

$$F_2 = -72,7678 + 0,2393 \times 57 + 9,9954 \times 1 + 24,3663 \times 4,1 + 0,0018 \times 27 + \\ + 0,0012 \times (0,8264 \times 8,5) - 0,0009 \times 472 = 50,40175928$$

$F_1 > F_2$, что позволяет отнести данного больного к группе пациентов с высоким риском развития ГЦК.

В феврале 2018 г. при очередном диспансерном визите у больного на УЗИ выявлено объемное образование в левой доле печени, в 1–2-м сегменте, размером 84 × 72 мм, средней эхогенности, неоднородное. Для уточнения диагноза

проведено радиоизотопное исследование печени с мечеными эритроцитами и мультиспиральная компьютерная томография печени. По данным радиоизотопного исследования: данных за гемангиому печени не выявлено. Заключение МСКТ с усилением: Печень неоднородной структуры, на фоне пониженной плотности паренхимы до 42,5 еД.Н. и после контрастирования 62,0 еД.Н в S2 визуализируется гиподенсивное образование с нечеткими контурами, незначительно накапливает контраст. В артериальную фазу контуры его становятся четче; размеры $0,8 \times 0,9 \times 0,7$ см. Внутри- и внепеченочные протоки не расширены. Заключение: объемное образование левой доли печени. Гепатоцеллюлярный рак. 28.03.2018 под контролем УЗИ выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия образования в левой доле печени иглой 22G. Цитология пунктата печени: в мазках при пункции печени среди пролиферирующего печеночного эпителия обнаружены единичные опухолевые клетки карциномы. В апреле 2018 г. больному выполнена операция: левосторонняя гемигепатэктомия. Патолого-гистологическое заключение: ГЦК. В крае резекции роста опухоли нет. В лимфатических узлах метастазы не обнаружены. Выписан в удовлетворительном состоянии. По состоянию на июнь 2019 г. больной жив, состояние удовлетворительное. Таким образом, у данного больного ГЦК развилась через 2 года после успешного курса противовирусной терапии на фоне ранее сформировавшегося цирроза печени. Применение предлагаемого способа определения риска развития ГЦК позволило отнести его к категории лиц с высокой вероятностью развития ГЦК ($F_1 > F_2$) за 6 месяцев до выявления заболевания методами визуализации (УЗИ, КТ) и гистологическим анализом биоптата ткани печени.

Клинический пример 5

Пациентка Я., дата рождения 16.06.1962. Обратилась в ОГАУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр» в апреле 2015 г. с жалобами на слабость, ноющие боли в правом боку, снижение массы тела. На дату обращения за медицинской помощью больной исполнилось 53 года.

Из анамнеза выяснено, что с 2012 г. болеет ХГС. Противовирусное лечение ранее не получала, принимала гепатопротекторы, мембраностабилизирующие препараты. Из эпидемиологического анамнеза: в 12 лет лечилась по поводу гнойного лимфаденита правой подмышечной области. Проходила курс гемотерапии с внутримышечным введением крови от родственника (сестры). В анамнезе наличие желтухи отрицает. Употребление наркотиков отрицает. Вес 55 кг; рост 168 см; ИМТ 19,5 кг/м². В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные; АД 110/70 мм рт. ст.; ЧСС 60 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выходит за край рёберной дуги, селезёнка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный, периферических отеков нет. При лабораторном обследовании: эритроциты $5,4 \times 10^{12}/л$; лейкоциты $7,5 \times 10^9/л$; тромбоциты $199 \times 10^9/л$; АЛТ 46 МЕ/л; АСТ 41 МЕ/л; общий билирубин 15 мкмоль/л; HBsAg, антитела к ВИЧ не выявлены. В анализе ПЦР обнаружен 1b генотип. Эластичность печени 12,5 кПа (F3 по шкале METAVIR).

По данным УЗИ органов брюшной полости: печень, селезенка не увеличены. Поставлен клинический диагноз: Хронический вирусный гепатит С, 1b генотип, низкая биохимическая активность; фиброз печени F3 по шкале METAVIR. Больной проведен 48-недельный курс лечения препаратами пегилированного интерферона- $\alpha 2a$ и рибавирина. Лечение переносила удовлетворительно. В модификации дозы противовирусных препаратов необходимости не было. Достигнут УВО, подтвержденный отсутствием вируса в ПЦР на момент окончания терапии и ещё 6 месяцев спустя.

В процессе диспансерного наблюдения каждые 5–7 месяцев больная четырежды сдавала анализы. РНК HCV не обнаруживалась, биохимические показатели крови без патологических сдвигов. Активность АЛТ варьировала от 27 до 36 ммоль/л. В лабораторных анализах через 1 год после завершения противовирусной терапии (к этому времени больной исполнилось 55 лет): эритроциты $5,1 \times 10^{12}/л$; лейкоциты $4,9 \times 10^9/л$; тромбоциты $231 \times 10^9/л$; АЛТ 30 МЕ/л; АСТ 36 МЕ/л; общий билирубин 15 мкмоль/л; альбумин 46 г/л, глюкоза 4,4 ммоль/л; креатинин 80,5 ммоль/л. AFP – 2,0 нг/мл, OPN – 27,4 нг/мл.

По данным УЗИ органов брюшной полости очаговых изменений в печени не выявлено. Оценка риска развития ГЦК по данным представленных анализов составила:

$$F_1 = -73,1676 + 0,4846 \times 55 + 6,5932 \times 2 + 22,3483 \times 5,1 + 0,024 \times 30 + \\ + 0,0015 \times (0,8264 \times 2) + 0,056 \times 27,4 = 81,5240492$$

$$F_2 = -72,7678 + 0,2393 \times 55 + 9,9954 \times 2 + 24,3663 \times 5,1 + 0,0018 \times 30 + \\ + 0,0012 \times 2 - 0,0009 \times 27,4 = 84,68395336$$

$F_2 > F_1$, что позволяет отнести данную больную к группе пациентов с низким риском развития ГЦК.

По настоянию больной через 4,5 месяца после вышеприведенного обследования в связи с формированием стойкого состояния фобии рака печени выполнена КТ печени. Заключение: очаговых изменений в печени не обнаружено. Данных за гепатоцеллюлярный рак не выявлено. Таким образом, данная больная в течение 2,5 лет после успешного курса противовирусной терапии находилась на диспансерном наблюдении. Применение предлагаемого способа определения риска развития ГЦК позволило отнести ее к категории лиц с отсутствием риска ($F_1 < F_2$), что было подтверждено через 4,5 месяца после выполнения настоящего исследования методами визуализации (УЗИ, КТ).

Таким образом, разработанная шкала AGE2AO показала свою прогностическую эффективность, превосходящую по показателям существующие аналоги. Это позволило зарегистрировать шкалу как патент РФ на изобретение № 2723891 «Способ определения риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническим гепатитом С» (Приложение Е).

К сожалению, практическое использование шкалы AGE2AO не получило широкого практического распространения в связи с громоздкостью математических вычислений и дефицитом времени врачей амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения.

Для преодоления этих ограничений был разработан калькулятор оценки риска развития ГЦК на основе IBM-PC-совместимых ПК и мобильных телефонов на основе ОС Android.

Программа доступна в открытом доступе в Google Play (https://play.google.com/store/apps/details?id=ru.geekbase.carcinomacalc&hl=en_US&gl=US). С ее помощью автоматизированно производится расчет с определением уровня риска развития ГЦК, и в зависимости от результата предлагается дальнейший алгоритм действий. Характеристика разработанной программы:

- тип ЭВМ: Android 4.0 и выше, браузер, поддерживающий ECMAScript 5;
- язык программирования: Java;
- ОС: Android 4.0 и выше, Windows 7, Windows 8, Windows 10;
- объем программы: 1,4 Мб, 21 Мб.

С целью охраны объекта интеллектуальной собственности осуществлена государственная регистрация программы для ЭВМ № 2021611780 «Расчет риска развития гепатоцеллюлярной карциномы» и получено соответствующее свидетельство (Приложение Ж). Методика персонализированного прогноза развития ГЦК и калькулятор оценки риска ее развития на основе IBM-PC-совместимых ПК и ОС Android представлены на VII Ежегодной национальной выставке «ВУЗПРОМЭКСПО-2020» (Москва).

Представленный раздел работы выполнен при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Федеральной целевой программы проведения исследований по приоритетным направлениям с участием научно-исследовательских организаций и университетов российско-французской Партнерской программы Юбера Кюрьена «Колмогоров» (контракт № 14.616.21.0098; уникальный идентификационный номер проекта RFMEFI61618X0098).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время стало очевидным, что элиминация ВГ в большинстве стран мира, включая РФ, отодвигается на неопределенный срок [42, 260]. В РФ существенными препятствиями в достижении целевых показателей к 2030 г. являются низкий охват нуждающихся в терапии, рост кумулятивных случаев ХГС, преобладание вновь выявленных случаев ХГС над количеством пролеченных больных [39, 44].

Несмотря на существенные достижения в создании эффективных противовирусных лекарственных средств, HCV остается одной из ведущих причин ЦП [100]. По данным многолетних наблюдений за больными ХГС, после достижения УВО у 10–27 % сохраняются или даже нарастают фибротические изменения в печени [115, 232, 264]. У больных с суб- и декомпенсированным ЦП после успешной элиминации вируса улучшение печеночной функции происходит только в 1/3 случаев [308, 328].

Другим неблагоприятным исходом ХГС является ГЦК. Патогенез ГЦК, ассоциированной с HCV, предполагает в качестве первого этапа развитие ЦП, на фоне которого риски возникновения рака печени многократно увеличиваются [268]. Так, даже после элиминации вируса в результате противовирусной терапии у больных сохраняются риски развития ГЦК, которая возникает при ЦП класса А по шкале Чайлда – Пью с частотой 2,1 % в год, при ЦП класса В – 7,8 % в год [80]. Ежегодно в мире регистрируется около 700 тысяч новых случаев гепатоцеллюлярного рака [15, 170, 199]. По распространенности среди онкологических заболеваний рак печени занимает 5-е место [70, 199], а среди причин смертности – 2-е [106, 268]. В определенном смысле неожиданностью стало установление факта повышенного риска ГЦК у больных ХГС даже после достижения УВО на противовирусную терапию [196, 268].

Мировой опыт показывает, что ранняя диагностика ГЦК способствует увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов [1, 107].

В РФ более половины больных раком печени выявляются на IV стадии болезни, поэтому в течение года с момента установления диагноза умирают 70–80 % [1]. В то же время в некоторых развитых странах благодаря программам скрининга на ранней стадии выявляются 20–60 % больных, когда еще возможно проведение радикального хирургического лечения [1, 155]. В случае ранней диагностики и проведения соответствующего лечения 5-летняя выживаемость достигает 70 % [313, 323].

Как известно, существуют гендерные различия в клинических проявлениях ГС и ГЦК. У мужчин ГЦК встречается в 3 раза чаще, чем у женщин [113, 199, 268]. При анализе половых особенностей ГС и его исходов необходимо учитывать, что у мужчин гены, расположенные на X-хромосоме, более подвержены влиянию SNP по причине отсутствия второго аллеля. В этнической группе якутов и монголов такие исследования до настоящего времени не проводились. Кроме этого, существуют значительные отличия в распространенности ГЦК у представителей различных рас [318]. Монголоиды болеют в 2 раза чаще, чем негроиды, а латиноамериканцы – в 2 раза чаще, чем белые американцы [91, 102]. Исходя из вышеперечисленного, поиск биомаркеров прогноза характера течения, скорости развития ФП, риска развития ГЦК при ГС приобретает особую значимость.

В этом направлении в последнее время активно изучается роль SNP, кодирующих синтез цитокинов, интерферонов и адаптерных молекул врожденного иммунитета [52, 117]. Особое внимание уделяется поиску онкомаркеров, которые позволили бы с высокой степенью вероятности диагностировать наличие рака печени на ранних стадиях, когда инструментальные методы еще малоэффективны [119, 297].

Как показывают многочисленные исследования, исход болезни во многом определяется влиянием внешних факторов и генетическим портретом больного [85, 177]. Ярким проявлением значения генетической детерминированности течения ГС является спонтанная элиминация вируса, наблюдающаяся у некоторых людей. Частота СК значительно варьирует у представителей различных этнических групп [16, 167, 209, 317]. Однако молекулярно-генетические механизмы, определяющие

этнические особенности течения и исходы ГС, до настоящего времени не выяснены.

Патологические состояния, ассоциированные с ГС, имеют все черты мультифакториальных заболеваний [5]. Исследование внешних факторов риска неблагоприятного течения ГС и поиск прогностических генетических маркеров должны стать основой для персонализированного ведения больных, разработки методов превентивной медицины, снижения смертности и инвалидизации больных [161]. Включение в настоящее исследование нескольких этнических групп, проживающих на территории Северо-Восточной Азии, позволило оценить значение генетических факторов при ГС на индивидуальном, гендерном и расовом уровнях.

Цель исследования: на основании исследования клиничко-патогенетического и прогностического значения биомаркеров при гепатите С усовершенствовать прогнозирование течения и исхода HCV-инфекции и оптимизировать тактику ведения больных в условиях применения препаратов прямого противовирусного действия на примере этнических групп Северо-Восточной Азии.

Исследования проводились на территории Российской Федерации (Иркутская область и Республики Саха (Якутия)) и Монголии. Иркутская область, Республика Саха (Якутия) и Монголия географически расположены в Северо-Восточной Азии и характеризуются большой территорией и низкой плотностью населения. Представленные субъекты являются сопредельными регионами, сопоставимы по демографическим показателям, однако существенно отличаются по этническому составу. На территории Иркутской области, по данным переписи населения, преобладают европеоиды – более 90 % [26]. Основное население Республики Саха (Якутия) представлено якутами и русскими. В центральной зоне Республики 90 % населения составляют якуты [32].

На территории Иркутской области уровень заболеваемости ХГС не отличается от показателей РФ (34,0 против 30,9 (2019 г.) на 100 тыс. населения соответственно) [8, 10]. Однако выявлены неблагоприятные тенденции,

выражающиеся в росте среднемноголетних показателей темпов прироста [29]. По состоянию на 2019 г. стандартизованный показатель заболеваемости раком печени в Иркутской области составил 5,6 на 100 тыс. населения. В Республике Саха (Якутия) уровень заболеваемости ХГС сопоставим с данными по Иркутской области (36,8 на 100 тыс. населения (2019 г.)) [9], а многолетние показатели инцидентности первичным раком печени в 4–5 раз превышают среднероссийские значения [31]. Драматическая ситуация по ГЦК сложилась в Монголии, где уровень заболеваемости превысил 50 случаев на 100 тыс. населения (2017 г.) и не имеет тенденции к снижению [58, 59].

Для сравнительного анализа клинических и лабораторных проявлений ГС и ГЦК использовали метод анкетирования и ретроспективный анализ медицинской документации. Всего было обследовано 2227 человек, в том числе больных ОГС – 17, ХГС – 633, ГЦК – 419, пациентов со СК вируса – 228. Контрольную группу составили 868 практически здоровых лиц и 62 больных ЦП неинфекционной этиологии. По этническому составу представителей европеоидов было 849 человек, монголоидов – 764, тюркоязычного населения Северо-Восточной Азии – 614. Все обследуемые самоидентифицировали себя как русские, якуты или монголы и постоянно проживали на своих территориях.

На первом этапе выполнения работы было исследовано распределение SNP в популяции практически здоровых людей исследуемых этнических групп. Это было необходимо для понимания возможного влияния генетических факторов на течение и исходы ГС, а также частоты СК и риска развития ГЦК у представителей различных рас.

Исследуемые SNP по функциональному назначению генов были распределены на несколько групп:

– гены, кодирующие мембранные клеточные и эндосомальные рецепторы, необходимые для пенетрации HCV в клетку и распознавания вируса во внутриклеточной эндосоме: *CD209*, *TLR3*, *TLR7*, *TLR8*, *IFITM3*;

– гены, кодирующие цитозольные адаптерные белки, обеспечивающие внутриклеточный сигналинг от паттерн-распознающего рецептора до активатора фактора транскрипции генов иммунного ответа: *MyD88, TAB3, IFIH1, IRAK1*;

– регуляторы и факторы транскрипции генов: *MESP2, ELK1, HNF4 α , TGFB2R*;

– гены интерферона- λ , обладающего противовирусной активностью: *IFNL1, IFNL3, IFNL4*;

– ген *NAT2*, кодирующий N-ацетилтрансферазу, активность которой определяет скорость ацетилирования ксенобиотиков в печени (метаболизм II фазы);

– ген *XPO5*, кодирующий белок экспортин-5, который обеспечивает транспорт пре-микроРНК из ядра клетки в цитоплазму;

– ген *GPC3*, кодирующий протеогликан глипикан-3, который регулирует клеточное деление и пролиферацию гепатоцитов и других клеток.

SNP указанных генов в комплексном взаимодействии сопровождает процессы интернализации HCV, передачу сигнала в инфицированной клетке для активации генов врожденного иммунитета, дифференцировку и пролиферацию гепатоцитов, метаболизм веществ в печени, внутриклеточный транспорт микроРНК, экспрессию целого ряда генов, в том числе генов интерферона. Часть из этих генов локализована на X-хромосоме, что определяет гендерный диморфизм клинических проявлений инфекционных болезней.

Оказалось, что частота встречаемости генотипов и аллелей SNP генов, участвующих в патогенезе ГС, существенно отличалась среди представителей русских, якутов и монголов. Во всех сравниваемых группах установлены существенные различия во встречаемости SNP *IFNL, IFITM3, NAT2, XPO5*. Эти гены имеют непосредственное отношение к патогенезу HCV-инфекции. Так, кодируемый геном *IFNL* интерферон- λ проявляет биологическую активность аналогичную интерферону- α [56]. Экспрессия генов *IFNL* индуцируется главным образом вирусами, геном которых представлен одноцепочечной РНК. IFN- α и IFN- λ действуют синергически, усиливая противовирусное действие друг друга. *IFITM3*

кодирует интерферон-индуцируемый мембранный белок, который ингибирует вирусы в цитоплазме инфицированной клетки [349]. *Nat2* кодирует фермент N-ацетилтрансферазу, играющую важную роль в метаболизме ксенобиотиков в печени [217]. *XPO-5* определяет синтез белка экспортина-5, обеспечивающего экспорт премикроРНК из ядра в цитоплазму [340]. С учетом патогенетического значения miR-122 при ГС нарушение транспорта этого белка чревато снижением ее онкосупрессивной активности в гепатоцитах.

Наибольшие различия выявлены при сравнении распределения генотипов SNP в этнических группах русских и монголов. Обращает на себя внимание отсутствие у монголов минорных гомозигот *HNF4α* rs6031552, *XPO5* rs11077 и *TLR* rs179008. Встречаемость аллелей только одного SNP *TLR3* не имела этнических особенностей и была одинакова в исследуемых группах, что принципиально для поиска универсального генетического маркера. Меньше значимых отличий зафиксировано при сравнении этнических групп русских и якутов, что отражает историческую длительность их совместного существования и вероятную метисацию.

Отдельный анализ проведен по SNP генов, локализованных на X-хромосоме. Среди женщин значительные отличия выявлены между SNP генов, вовлеченных во внутриклеточный *TLR7*-сигналинг, более выраженные при сравнении этнических групп русских и монголов, и якутов и монголов. *TLR-7* относится к эндосомальным Toll-подобным рецепторам. Как и другие эндосомальные паттерн-распознающие рецепторы, *TLR-7* активирует факторы экспрессии NF-κB и IRF7, которые определяют эффективность реакций врожденного иммунитета [94].

Интересно, что за исключением *TLR7* rs179008 среди женщин этнических групп русских и якутов не было выявлено отличий. У мужчин частота встречаемости SNP *TLR8*, *MECP2*, *GPC3*, *IRAK1* была статистически значимой между представителями этнических групп русских и монголов. Как среди женщин, так и среди мужчин в исследуемых группах не выявлено полиморфизмов генов *ELK1* и *TAB3*, что связано с редкой диссоциацией аллелей.

Таким образом, вариации в сайтах генов иммунного ответа существенно отличаются в исследуемых популяциях, что может влиять на клинические проявления, толерантность или устойчивость к инфицированию HCV. Кроме этого, различная распространенность SNP генов ацетилирования ксенобиотиков, транспорта микроРНК в гепатоцитах, пролиферации и дифференцировки клеток может детерминировать скорость развития ФП и предрасположенность к развитию ГЦК у больных ХГС в различных этнических группах.

Выявленные генетические отличия на популяционном уровне фенотипически могут проявляться в виде этнических особенностей клинической картины ХГС, различной частоты СК, предрасположенности к прогрессированию ФП и развитию первичного рака печени. В связи с этим было проведено сравнение клинических проявлений ХГС и ГЦК в исследуемых этнических группах.

Примерно у половины больных во всех этнических группах ХГС протекал субклинически. Из эпидемиологического анамнеза установлены более частые указания на медицинские вмешательства в группе монголов и более низкую частоту использования инъекционных наркотиков среди больных ХГС. Официальные источники подтверждают более высокий уровень заболеваемости наркоманией в РФ [28].

У монголов были выявлены некоторые клинические особенности проявлений ХГС. У представителей этой этнической группы чаще встречался астеновегетативный синдром, а в этнической группе русских и якутов – диспепсический. В лабораторных анализах обнаружен более высокий уровень общего холестерина в крови больных монголов в сравнении с якутами, что, вероятно, отражает национальные особенности питания.

В результате проведенной работы было установлено, что среди больных ХГС монголов преобладал первый генотип HCV (90,3 %), что статистически значимо выше, чем среди европеоидов (50,4 %) и якутов (66,3 %). Соответственно, доля третьего генотипа в Монголии и Республике Саха (Якутия) была ниже, чем на территории РФ.

Сравнение клинической картины ГЦК выявило общие закономерности, характерные для всех этнических групп: возраст старше 60 лет; преобладание представителей мужского пола; слабость; потеря веса; боли в животе; развитие ГЦК преимущественно на фоне ЦП. Во всех сравниваемых группах наблюдались тромбоцитопения, гипоальбуминемия, повышение активности печеночных трансаминаз и уровня AFP в крови. Общей закономерностью является редкая диагностика ГЦК на ранней стадии болезни (менее 10 %). При этом в терминальной, неоперабельной стадии заболевание диагностировали в 1/3–1/4 случаев.

Таким образом, при сравнении клинико-лабораторных характеристик ХГС и ГЦК в исследуемых этнических группах не было обнаружено статистически значимых отличий. Некоторые различия в потенциальных путях передачи инфекции и структуре циркулирующих генотипов отражают социально-экономические и географические особенности территорий. У больных ГЦК во всех группах отмечено преобладание в структуре мужчин и лиц пожилого возраста, что можно отнести к общим факторам риска развития рака печени.

Несмотря на отсутствие принципиальных отличий в клинических проявлениях ХГС и ГЦК, ассоциированной с HCV, частота СК в сравниваемых группах существенно отличалась. Чаще всего СК встречался в популяции монголов (43,7 %), реже – в популяции европеоидов (28,2 %; $p = 0,002$). Аналогичный показатель среди якутов занимал промежуточное значение и статистически значимо не отличался от других этнических групп. Шансы спонтанного выздоровления среди монголов были почти в 2 раза выше, чем в этнической группе русских. Представленные данные на примере этнических групп населения, проживающих на территории Северо-Восточной Азии, подтверждают генетическую детерминированность СК. Можно предположить наличие зависимости между СК, вариабельными сайтами генов врожденного иммунитета и иммунными реакциями на внедрение вируса.

Генетические исследования СК были проведены у 228 человек, принадлежащих к европеоидам, монголоидам и тюркоязычному населению

Северо-Восточной Азии. В качестве контроля использовали данные распределения SNP у 633 больных ХГС тех же этнических групп. Проведен анализ генотипов 24 SNP девятнадцати генов. Установлено, что 5 SNP статистически значимо отличались по частоте встречаемости в группе пациентов со СК и ХГС. Четыре из них (rs12979860 и rs8099917 *IFNL3*; rs368234815 *IFNL4*; rs13126816 *TLR3*) показали свою значимость во всех этнических группах, а rs179008 *TLR7* был ассоциирован с СК только в этнической группе русских женского пола. Три из пяти SNP находятся в кластере интерферонов III типа *IFNL3/IFNL4*. В историческом плане генотипы переменных сайтов *IFNL3* относятся к числу первых описанных предикторов ответа на лечение препаратами интерферона и СК [101, 109, 129, 258, 304, 310]. В 2009–2010 гг. четыре независимых исследования установили ассоциацию между SNP в регионе, близко расположенном к гену *IFNL3*, и частотой СК. В одном исследовании обнаружена связь с локусом rs12979860 *IFNL3*, в трех других – с локусом rs8099917 [129, 258, 304, 310]. Благоприятные генотипы были определены, как гомозиготы по мажорному аллелю-С rs12979860, а по локусу rs8099917 – как гомозиготы по мажорному аллелю-Т [56, 216]. Позднее, в 2013 г., был открыт динуклеотидный полиморфизм *IFNL4* также имеющий отношение к механизму СК [252]. Показано, что люди с делецией гуанина ($\Delta G\Delta G$) в промоторной зоне гена *IFNL4* генетически не способны к самостоятельной элиминации HCV. При этом распределение благоприятных генотипов *IFNL3/IFNL4* существенно зависит от расовой принадлежности, что было показано в отношении европеоидов и негроидов [252]. Однако данные об ассоциации SNP *IFNL3/IFNL4* и СК в популяции жителей Северо-Восточной Азии до настоящего времени были весьма ограничены.

Проведенные нами в этом направлении исследования показали, что благоприятные для СК SNP *IFNL3* и *IFNL4* чаще встречаются в популяции монголов, чем у якутов и европеоидов. Это объясняет более частую встречаемость СК у представителей монголоидной расы в сравнении с представителями европеоидов. По своей предсказательной силе в этнических группах русских и якутов указанные SNP *IFNL3/IFNL4* примерно одинаковы, поэтому для

прогнозирования СК может быть использован любой из них. В отличие от этого, у монголоидов предпочтение следует отдавать ТТ-генотипу rs8099917 *IFNL3*, при наличии которого вероятность СК в 2 раза выше, чем у носителей альтернативных генотипов этого SNP. В отношении этого генотипа более сильная ассоциация с частотой СК по сравнению с европеоидами установлена также для популяции жителей Японии и Китая [56, 229, 341]. Распределение rs368234815 *IFNL4* в этнических группах показало очень близкие значения с rs12979860 *IFNL3*, что подтверждает возможность сцепленности близкорасположенных генов.

Из числа генов Толл-подобных рецепторов обнаружен GG-генотип rs13126816 *TLR3*, который по прогностической силе для якутов и монголоидов сопоставим с SNP *IFNL3/IFNL4* (OR = 1,97 и OR = 2,07 соответственно), а для этнической группы европеоидов даже превосходит их (OR = 2,99). *TLR3* локализован внутри эндосомы, куда попадает вирус после интернализации клеточной мембраны. *TLR3* распознает двуспиральную РНК, образующуюся в процессе репликации РНК-овых вирусов [204]. Полиморфизм генов *TLR* может оказывать влияние как на распознавание вируса (процессинг), так и активацию сигнального пути экспрессии генов иммунного ответа (сигналинг).

Предшествующие экспериментальное исследование rs13126816 *TLR3* у европеоидов показало, что макрофаги людей, носителей G-аллели, способны к быстрой и мощной продукции IFN- β [254]. Этот же SNP ассоциирован с врожденной устойчивостью индивидуумов к вирусу герпеса [305].

Интерес представляет SNP rs179008 *TLR7*, аллельные варианты которого выявлены преимущественно среди якутов и европеоидов и не встречаются среди монголов. *TLR7* распознает в инфицированной клетке односпиральную РНК, что имеет значение на стадии интернализации и сборки вирусной частицы [204]. Ген *TLR7* локализован на X-хромосоме, поэтому генотипы его SNP могут быть охарактеризованы только у лиц женского пола. У женщин-европеоидов AA-генотип rs179008 *TLR7* показал сильную ассоциацию со СК (OR = 5,17). По своему характеру данный SNP является несинонимическим и характеризуется заменой в кодируемом белке глутамина (Gln) на лейцин (Leu). В результате сигнальный

пептид рецептора *TLR7* проявляет функциональную неполноценность [116]. В ответ на синтетические индукторы в дендритных клетках и гепатоцитах носителей минорной Т-аллели наблюдается низкая экспрессия мРНК *IFNL1*, *IL-10R β* и *IL-28R α* [57]. Кроме этого, Т-аллель ассоциирован с высокой вирусной нагрузкой, плохим ответом на противовирусную терапию и быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции у женщин [276]. Носители СС-генотипа *TLR7* более восприимчивы к инфекции, вызванной вирусами денге и чикунгунья в Северной и Восточной Индии [280, 299].

Таким образом, в сравнительном исследовании выявлены SNP группы генов *IFN* и *TLR*, ассоциированные со СК HCV. Применительно к этническим группам европеоидов, негроидов и латиноамериканцев значение SNP *IFNL3/IFNL4* как предикторов СК было описано ранее. В настоящем исследовании подтверждена их значимость в части прогноза СК в этнических группах русских, якутов и монголов. Кроме этого, обнаружено два SNP генов Толл-подобных рецепторов, причем rs13126816 *TLR3* универсален и применим для прогноза СК во всех исследуемых этнических группах, а rs179008 *TLR7* может использоваться для прогноза СК HCV только у представителей женского пола в этнической группе русских.

Сравнение переменных сайтов генов, ассоциированных с ХГС, выявило альтернативные аллели тех же генов, которые маркировали предрасположенность к СК. Среди больных ХГС во всех этнических группах статистически значимо преобладали носители полиморфных сайтов генов *IFN*: Т-аллеля rs12979860 *IFNL3*, G-аллеля rs8099917 *IFNL3*, Δ G-аллеля rs368234815 *IFNL4*. Ранее было установлено, что у носителей Т-аллеля rs12979860 *IFNL3* наблюдается более высокий уровень вирусной нагрузки, и быстрее формируется ФП при естественном течении ХГС [43]. В целом экспрессия *IFNL3* в клетках печени ниже у больных ХГС, чем у здоровых лиц [137]. СС-генотип rs12979860 *IFNL3* оказался полезным при прогнозировании УВО у больных ХГС, получавших терапию софосбувиром и даклатасфиром в Египте [144]. У носителей СС-генотипа после лечения больных в

стадии ЦП наблюдался 100%-й УВО, в то время как при других генотипах он составил всего 68,75 %.

В настоящем исследовании SNP *IFNL4* в доминантной модели ТТ/ТТ-генотип *rs368234815* имел сильную негативную ассоциацию с ХГС (OR = 1,85–3,38). Как недавно выяснилось, этот полиморфизм представляет собой миссенс-мутацию и влияет на строение IFN- λ , противовирусная активность которого снижена по сравнению с полноценным IFN- λ [117]. SNP *rs8099917 IFNL3* тоже был ассоциирован с ХГС по G-аллелю, который примерно в 1,5 раза чаще встречался во всех этнических группах у больных ХГС, чем в общей популяции. Складывается впечатление, что благоприятные генотипы *IFNL3/IFNL4* имеют универсальное прогностическое значение при вирусных инфекциях. Генотипы CC, TT и TT/TT встречаются статистически значимо чаще у больных с исходом COVID-19 в выздоровление, чем у больных с летальным исходом [256]. SNP *IFNL4* ассоциированы с риском инфицирования в Африке детей вирусами респираторных и кишечных заболеваний [251].

Кроме различий в распространении генов *IFN*, у европеоидов и монголоидов чаще встречалась А-аллель *rs13126816 TLR3*, а у представителей женского пола этнической группы русских – С-аллель *rs179008 TLR7*. G-аллель и GG-генотип *rs13126816 TLR3* маркируют предрасположенность к СК, а А-аллель, наоборот, чаще встречается у больных ХГС, чем у здоровых лиц. Несмотря на длинную цепочку передачи внутриклеточного сигнала, TLR играют ключевое значение в патогенезе ГС, поскольку обеспечивают первый этап распознавания вируса и индуцируют первичный сигнал «тревоги» [116, 204]. Распознавание вирусной РНК инициирует сигналинг по двум параллельным дублирующим путям: от TLR7/8 через молекулярного адаптера MyD88 к ядру клетки и от TLR3 через адаптерную молекулу TRIF в ядро (так называемый MyD88-независимый путь) [190]. Функциональное назначение обоих сигналов одинаково – обеспечение синтеза IFN- α и IFN- β и цитокинов, обеспечивающих уничтожение вируса и деградацию вирусной РНК на раннем этапе инфицирования. «Поломка» одного из путей сопряжена с нарушением скорости передачи сигнала в клетке и изменением уровня

экспрессии генов врожденного иммунитета. Описаны аллели и генотипы SNP *TLR3*, ассоциированные с уровнем экспрессии NF- κ B и, как следствие, влияющие на продукцию IFN I типа [123]. У больных ХГС экспрессия *TLR3* в гепатоцитах снижается по мере прогрессирования ФП [137]. В китайской популяции некоторые SNP *TLR3* связаны с высоким риском тяжелого течения энтеровирусной инфекции у девочек [92].

Среди генов, локализованных на X-хромосоме, обращает на себя внимание ТТ-генотип rs179008 *TLR7*, который в 3 раза чаще встречается у здоровых женщин европеоидной расы, чем у больных ХГС. В кодоминантной и рецессивной моделях выявлено его протективное действие, проявляющееся в толерантности к ХГС. В этнических группах якутов и монголов этот SNP не имел прогностического значения, возможно, ввиду его редкого распространения в этих популяциях. Патогенетическое значение *TLR7* при ХГС подтверждается его выраженной экспрессией в случае достижения УВО в ответ на лечение ПППД [222]. Выявленные ассоциации SNP *TLR7* показали свою значимость только у представителей женского пола, что, очевидно, связано с половыми различиями в функционировании генов, расположенных на X-хромосоме. В отличие от мужчин, у женщин вторая X-хромосома избегает инактивации, вследствие чего в иммунных клетках женщин присутствует диплоидный набор генов, функциональная активность которых, как правило, выше, чем у мужчин [138].

Исследования SNP генов иммунного ответа не выявили генетических маркеров, ассоциированных с ГЦК, в исследуемых этнических группах. Однако в этнической группе русских выявлен SNP гена *XPO5*, вариабельный сайт rs11077, АА-генотип которого может использоваться с прогностической целью у представителей обоих полов, а в этнической группе якутов мужского пола обнаружен SNP в локусе rs2267531 гена *GPC3*, С-аллель которого ассоциирована с повышенным риском развития ГЦК у больных ХГС.

Значение SNP *XPO5* при ГС критически важно, поскольку кодируемый этим геном белок экспортин-5 отвечает за транспорт микроРНК, в том числе miR-122, из ядра в цитоплазму. Нарушение транспорта miR-122 сопровождается снижением ее

онкосупрессивной активности и провокации канцерогенеза [187]. Статистически значимые результаты ассоциации AA-генотипа rs11077 с ГЦК были получены только в отношении этнической группы европеоидов, возможно, по причине ограниченного количества больных. Тем не менее, по нашим данным, AA-генотип является доминирующим в популяции монголов, что также наблюдается среди китайцев и корейцев [241, 343] и может быть одной из причин наблюдаемой высокой заболеваемости ГЦК у азиатов.

У якутов, носителей С-аллеля *GPC3*, вероятность развития ГЦК была в 2,1 раза выше. Интересно, что эта зависимость была характерна только для представителей мужского пола, в то время как в группе якутов-женщин статистическая значимость не обнаружена. SNP и мутации *GPC3* наследуются по X-рецессивной манере и фенотипически проявляются только у мужчин. Отсутствие второго аллеля ставит в неравные условия представителей мужского пола, поскольку многократно увеличивает вероятность фенотипических проявлений изменений в вариабельных сайтах генов, локализованных на X-хромосоме. Описанный полиморфизм локализован в области промотора гена *GPC3* и связан с экспрессией глипикана [221]. В свою очередь глипикан-3 оказывает влияние на функционирование генов-супрессоров опухолевого роста и активацию протоонкогенов [219]. В отличие от европеоидов и монголоидов, якуты по языковому признаку относятся к тюркской группе, а по этническому происхождению – к центрально-азиатскому антропологическому типу североазиатской расы [37]. По своему генетическому статусу тюркоязычное население Северо-Восточной Азии существенно отличаются от других рас, что могло проявиться в специфичности некоторых генетических онкомаркеров для якутов. У якутов rs2267531 *GPC3* может использоваться как инструмент для персонализированного прогноза течения ХГС и как предиктор риска развития ГЦК у больных ХГС в стадии цирроза печени.

В настоящем исследовании установлены модифицируемые факторы риска прогрессирования ФП, которые включали в себя сахарный диабет 2-го типа и избыточный вес. Прогрессирование ФП у больных с сопутствующим сахарным

диабетом наблюдалось почти в 3 раза чаще, чем у больных без диабета, что дает основание отнести диабет к факторам риска. По общему мнению, сахарный диабет является одним из наиболее распространенных факторов риска [121, 232, 246, 326]. Наличие сахарного диабета 2-го типа у больных ВГ сопровождается повышенным риском смерти, декомпенсацией и более низкой выживаемостью больных после трансплантации печени [68]. Комплексное изучение всех компонентов метаболического синдрома выявило, что стеатоз печени при отсутствии сахарного диабета 2-го типа и нормальной активности печеночных трансаминаз не увеличивает риск ЦП и ГЦК [230]. В то же время сахарный диабет является независимым фактором риска развития ГЦК у больных ХГС, прошедших эффективный курс лечения ПППД [326].

В отношении влияния избыточной массы тела на скорость прогрессирования ФП данные противоречивы. В настоящем исследовании ИМТ более 28 кг/м² статистически значимо чаще встречался у больных с прогрессированием ФП после успешной элиминации вируса. В то же время S. Versoux et al (2020) не выявили связи между ожирением и ФП [68].

Сведения о прогностическом значении активности печеночных трансаминаз в качестве предиктора скорости прогрессирования ФП также противоречивы. С одной стороны, установлено, что высокая активность АЛТ в сочетании со стеатозом печени повышает риск развития ЦП [230]. С другой стороны, повышенная активность АЛТ и АСТ на старте лечения ПППД является благоприятным предиктором регресса ФП после элиминации вируса [308]. В настоящем исследовании выявлена обратная зависимость между активностью АЛТ и риском прогрессирования ФП.

В работе J. F. Wu et al. (2018) в качестве предиктора прогрессирования ФП после элиминации вируса описан AFP, повышенный уровень которого в крови ассоциирован с неблагоприятным течением ХГС после УВО [339]. В настоящем исследовании такая зависимость не подтверждена, однако выявлена ассоциативная связь в отношении другого онкомаркера – OPN. Риск прогрессирования ФП у больных с повышенным уровнем OPN в 2,5 раза выше, чем у больных без

повышения этого биомаркера. Повышение OPN описано при многих заболеваниях печени, таких как гепатиты, острая печеночная недостаточность, неалкогольная и алкогольная жировая болезнь печени [91, 357]. У трансгенных мышей с повышенной продукцией OPN в течение одного года развивается спонтанный ФП [76, 357].

На риск прогрессирования ФП при ХГС значительное влияние оказывают генетические факторы человека. Так, по данным Е. Н. Усыченко с соавт. (2020), у носителей генотипов *CC IL-4* (rs2243250), *GG TNF α* (rs1800620), *CC SMAD* (rs4939827) ФП на фоне ХГС был выражен в меньшей степени. В то же время гомозиготы *TT IL-4* (rs2243250), *AA TNF α* (rs1800620), *TT SMAD* (rs4939827) обладали профибротическим эффектом и чаще обнаруживались у больных с высокой степенью ФП [36]. В популяции жителей Пакистана установлено, что *CC*-генотип rs12979860 *IFNL3* связан с риском прогрессирования ФП до стадии ЦП у больных ХГС [259]. Стадирование ЦП по классификации Чайлда – Пью коррелирует с уровнем экспрессии генов *TLR3* и *TLR7* [169]. С одной стороны, TLR запускают реакции врожденного иммунитета, а с другой – поддерживают воспаление в печени и прогрессирование фиброза [128].

В настоящей работе в рецессивной модели наследования обнаружено, что прогрессирование ФП ассоциировано с носительством минорного *AA*-генотипа rs4812829 *HNF4 α* . Расчетные показатели вероятности прогресса ФП у носителей этого полиморфизма были в 3 раза выше, чем у носителей других аллельных вариантов. Ген *HNF4 α* играет важную роль в развитии и функциональной активности клеток печени и почек. Продукт гена – белок, ядерный фактор транскрипции 4 α – связывается с ДНК и вызывает экспрессию нескольких десятков генов, в том числе гена, регулирующего транскрипцию микроРНК-122, которая принимает активное участие в жизненном цикле вируса гепатита С. Мутации в экзонах гена *HNF4 α* ассоциированы с развитием сахарного диабета 2-го типа, нарушением секреции инсулина, метаболического синдрома и дефицита тестостерона [135, 192]. Представляется важным, что этот SNP маркирует предрасположенность к сахарному диабету 2-го типа и метаболическим

нарушениям, которые сами по себе являются факторами прогрессирования ФП [68, 308]. SNP *HNF4a* в значительной степени связаны с нарушением функции β -клеток поджелудочной железы у больных сахарным диабетом 2-го типа [75].

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что риск прогрессирования ФП после успешной элиминации HCV значительно выше у людей с избыточной массой тела и с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Из лабораторных предикторов имеют значение активность АЛТ и уровень ОРН в крови на момент начала терапии. Кроме этого, установлен генетический маркер в виде АА-генотипа rs4812829 *HNF4a*, ассоциированный с риском прогрессирования ФП после терапии ПППД.

Среди других геномных предикторов в последние годы большое внимание уделяется тканевым и циркулирующим в кровеносном русле микроРНК. Основные биологические функции микроРНК – транскрипционная и посттранскрипционная регуляция экспрессии генов [224]. В отличие от других кластеров, miR-122 принимает непосредственное участие в патогенезе HCV-инфекции [279]. Комплементарная связь двух молекул miR-122 с 5'-нетранслируемой зоной РНК HCV предупреждает ее распознавание внутриклеточными паттерн-распознающими рецепторами и помогает избежать деградации под влиянием внутриклеточных эндонуклеаз [202]. Снижение уровня miR-122 в клетке путем ее связывания антисмысловой РНК приводит к ответному снижению уровня вирусной РНК, вплоть до полной авиремии [324].

Противоречивость данных о содержании miR-122 в крови больных ХГ обусловлена несовершенством методик ее определения применяемых в начале 2000-х гг. В связи с этим данные разных авторов трудно сопоставимы, так как в исследованиях использовались разнообразные референтные РНК, а результаты определения miR-122 сопоставлены с различными контрольными группами. Кроме этого, имеют значение пробоподготовка и оптимальный выбор стандартной РНК, по отношению к которой оценивается уровень miR-122 в ПЦР [6, 198]. Вместе с тем представляется важным сравнительный анализ уровня miR-122 при ГС в динамике на различных этапах развития инфекционного процесса: от острого

инфицирования, через стадию хронического течения, к развитию ЦП и ГЦК. Широкое применение ПППД, пришедших на смену интерферону, поставило вопрос об их потенциальной онкогенности. В связи с этим исследование miR-122, обладающей онкосупрессорной активностью, у больных ВГС на фоне лечения ПППД имеет важное прикладное значение, а исследования такого рода до настоящего времени не проводились.

MiR-122 обладает выраженной органоспецифичностью и сосредоточена преимущественно в клетках печени [279, 344]. Обнаруженное в настоящей работе в острый желтушный период болезни существенное повышение уровня miR-122 в крови, по-видимому, отражает цитолиз гепатоцитов. Установлена прямая зависимость между активностью трансаминаз и уровнем экспрессии miR-122. Однако коэффициент корреляции оказался выше при ОГС, чем при ХГС. В связи с высокой чувствительностью к цитолизу гепатоцитов miR-122 была предложена в качестве маркера лекарственного поражения печени, включая наркотические вещества [197]. Передозировка ацитоминофена приводила к токсическому гепатиту, ранним лабораторным подтверждением которого служила miR-122, а ее повышение опережало активность печеночных трансаминаз [197]. Таким образом, уровень miR-122 наряду с биохимическими маркерами может быть индикатором цитолитического синдрома, особенно при остром поражении печени.

Зависимость между уровнем miR-122 и степенью ФП была описана ранее [139, 316, 363]. В настоящей работе такая закономерность была подтверждена для категории больных ХГС, что, очевидно, обусловлено замещением массы функционирующих гепатоцитов соединительной тканью, не содержащей miR-122. Снижение уровня miR-122 описано также при выраженном ФП на фоне ХГВ, неалкогольном стеатогепатите и аутоиммунном гепатите [316, 363]. На основании этого можно утверждать, что по уровню miR-122, исследованному в динамике, можно судить о скорости прогрессирования ФП любой этиологии. Это особенно актуально для больных с ожирением, наличием асцита и острого воспаления, когда инструментальная эластометрия неинформативна.

В динамике противовирусного лечения у больных ХГС обнаружено прогрессивное снижение уровня miR-122 с наибольшим падением на 4 недели. В дальнейшем экспрессия miR-122 в группе больных с F0–F1 не отличалась от аналогичных показателей у здоровых лиц. У больных с продвинутой ФП (F4) снижение относительного уровня miR-122 было более продолжительным и достигало показателей у здоровых лишь к 12-й неделе терапии. Критическое снижение экспрессии miR-122 открывает возможности для активации протоонкогенов, что многократно увеличивает риски развития ГЦК. А в дополнение сочетание таких факторов у больных ХГС, как продвинутая стадия ФП, лечениеПППД и носительство AA-генотипа rs11077 *XPO5*, могут стать причиной фатальной недостаточности miR-122 и снижения ее онкосупрессивных функций. Это предположение требует клинико-экспериментальных подтверждений, выходящих за рамки настоящей работы, но предопределяет направление исследований в будущем.

В последние годы особое значение придается miR-122 как диагностическому маркеру ГЦК [72]. Полученные в настоящем исследовании данные о существенном повышении экспрессии miR-122 у больных ОГС и ХГС и резком снижении ее экспрессии при развитии ГЦК могут быть использованы для прогнозирования рака печени. Однако на этом пути возможны определенные трудности и ограничения. С учетом того, что контролем в данном случае является сопоставление уровня miR-122 в динамике у индивидуума, а не показатели у здоровых лиц, при использовании этого маркера необходимо проводить регулярный мониторинг. Серьезным препятствием применения miR-122 в диагностических целях является высокая вариабельность сывороточного уровня этого маркера у здоровых людей. J. Vogt et al. (2019) показаны существенные отличия в уровне miR-122 у здоровых лиц в зависимости от пола, возраста, этнической принадлежности [331]. Кроме этого, необходимо учитывать недавно полученные данные о зависимости уровня miR-122 от генетической вариабельности сайтов гена *MIR-122* [65]. Установлено, что у носителей СС-генотипа rs1135519 *MIR-122* экспрессия miR-122 в гепатоцитах

существенно выше, чем у носителей TT-генотипа [65], что создает трудности в определении общего диагностического порога.

Таким образом, определение относительного уровня miR-122 в крови отражает степень цитолиза гепатоцитов и может служить критерием тяжести течения гепатита. Полученные данные подтверждают возможность использования показателей экспрессии miR-122 для оценки прогнозирования скорости ФП. Снижение уровня miR-122 носит неспецифический характер и наблюдается как при вирусном, так и неинфекционном генезе цирроза. Развитие ГЦК сопровождается еще более выраженным, чем при ЦП, угнетением экспрессии miR-122, что делает этот маркер перспективным в качестве предиктора прогресса ФП и развития ГЦК.

К особенностям ГЦК, развивающейся на фоне ХГС или после успешной элиминации вируса, относится отсутствие клинической симптоматики на ранней стадии болезни. Соответственно, в этот период больные не предъявляют никаких жалоб и не обращаются за медицинской помощью. В связи с этим для ГЦК характерна поздняя диагностика. В РФ около 60 % больных выявляются на III–IV стадии заболевания (классификация TNM), когда проведение радикальных операций и применение методов локальной деструкции опухоли уже не представляется возможным [1]. В Японии и в некоторых европейских странах выявляемость ГЦК несколько выше, чем в РФ, но на очень ранней и ранней стадии (0 и A по Барселонской клинической классификации рака печени (BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer)) диагностируется только 10–30 % больных [1, 309]. Это обуславливает один из самых низких для онкологических больных показателей средней продолжительности жизни, не превышающий, как правило, одного года [1].

В соответствии с клиническими рекомендациями европейской ассоциации по изучению печени, ранняя диагностика ГЦК основывается на УЗИ печени и определении уровня АФР в крови [107]. УЗИ органов брюшной полости широко распространено в медицинских учреждениях, но его эффективность зависит от класса аппарата, опыта врача и размера опухоли. Се УЗИ достигает 90 %

для опухолей более 5 см в диаметре; 70 % для узлов диаметром 1–2 см и только 50 % – при размере опухоли менее 1 см [298]. В создавшихся условиях совершенствование методов раннего обнаружения ГЦК, ассоциированной с HCV, является актуальной задачей современного здравоохранения, решение которой позволит выстроить эффективную систему оказания помощи больным и снизить смертность от этого заболевания.

За последнее время для ранней диагностики ГЦК предложено несколько десятков онкомаркеров, находящихся на различных стадиях клинической апробации [145, 262, 281, 330]. Как следует из отдельных публикаций, достичь 80%-го уровня Se позволяет использование таких специфических белков, как AnnA2, MDK, AFU, SCCA-IgM. Однако при высокой Se диагностическая Sp определения этих онкомаркеров достаточно низкая и варьирует от 50,0 до 70,5 % [146, 168, 193]. И наоборот, высокоспецифичные белковые маркеры (AFP, AFP-L3, suPAR, DCP) показывают низкую Se [96, 168, 262, 338].

Задача этого раздела работы заключалась в том, чтобы по совокупности диагностических характеристик определить наиболее эффективные сывороточные онкомаркеры, проверить в эксперименте возможность их использования для ранней диагностики ГЦК и разработать алгоритм прогнозирования развития рака печени у больных ХГС после эффективной элиминации вируса.

Исследование включало определение в опытной и контрольной группе AFP, AFP-L3, AnnA2, MDK, GPC3, DCP, DKK-1, OPN, GP73. Оценивали такие показатели, как Se, Sp, PPV, NPV, PLR, наличие корреляции между AFP и другими онкомаркерами.

Оказалось, что наибольшим набором диагностических преимуществ обладают AFP, GPC3 и OPN. По отдельности эти онкомаркеры уже были в той или иной степени апробированы в диагностике ГЦК [146, 195, 281, 323].

AFP представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 70 кДа, синтезируемый эндодермальными клетками желточного мешка зародыша, а в последующем – эмбриональными гепатоцитами [48]. Повышение уровня AFP в сыворотке крови наблюдается при различных онкологических заболеваниях, но в

большей степени характерно для ГЦК. Уровень АФР прогрессивно увеличивается по мере роста опухоли, но на ранней стадии ГЦК его статистически значимое повышение наблюдается лишь у 30–50 % больных [61]. Тем не менее, АФР – единственный онкомаркер ГЦК, рекомендованный к практическому применению в различных методических руководствах и клинических рекомендациях [11, 107]. GPC3 принадлежит к семейству глипиканов-протеогликанов. Повышенный уровень GPC3 выявляется у 50–55 % пациентов с ГЦК и только у 5 % больных с циррозом печени [219, 330]. По нашим данным, GPC3 отличается от остальных онкомаркеров существенно более высоким показателем PLR, что ставит его в ряд перспективных при комбинированном использовании. OPN представляет собой интегрин-связывающий гликофосфопротеин [357]. OPN относится к новым онкомаркерам, изучение которого пока ограничено небольшими исследованиями по типу «случай-контроль» [106, 357]. Тем не менее, большинство исследователей оценивают OPN как перспективный биомаркер, диагностическое и прогностическое значение которого стоит исследовать при различных типах рака [84].

Обнадеживающие результаты ROC-анализа послужили основанием для более детального анализа применимости АФР, GPC3, OPN для ранней диагностики ГЦК в экспериментальных условиях и при их комбинированном использовании.

В соответствии с поставленными задачами на данном этапе работы предстояло сравнить диагностическую эффективность определения в крови АФР и OPN в эксперименте на животных с целью валидации экспериментальной модели ГЦК для изучения маркеров первичного рака печени. Экспериментальные исследования были выполнены на модели ГЦК, индуцированной введением диэтилнитрозамина крысам линии Фишер 344.

В исследование были включены два онкомаркера ГЦК – АФР и OPN. GPC3 у крыс и мышей, в отличие от человека, концентрируется преимущественно в ткани опухоли и в крови циркулирует в очень низкой концентрации [158, 348].

Проведенное клинико-экспериментальное исследование показало, что экспериментальная модель рака печени, индуцированная у крыс диэтилнитрозамином, отражает последовательность стадий характерных для ГЦК у человека: фиброз печени – цирроз – рак. Выявлено, что на ранней стадии заболевания OPN более чувствителен в сравнении с AFP и обладает более мощным диагностическим потенциалом, что позволяет рекомендовать его для комбинированного использования в диагностике ГЦК.

Предварительный отбор наиболее эффективных онкомаркеров и их исследование для ранней диагностики рака печени в условиях эксперимента позволило разработать комбинацию AFP + GPC3 + OPN, которая до настоящего времени не рассматривалась как способ оценки риска ГЦК. Отличием в предлагаемом способе является то, что для определения риска развития ГЦК, кроме AFP и GPC3, используется еще один дополнительный онкомаркер – OPN, что обеспечивает высокую Se. Прогноз осуществляется путем использования определенного алгоритма, что обеспечивает высокую точность определения (Se – 89,1 %; Sp – 90,9 %; ACC – 90,0 %.). На основании проведенных исследований была подана заявка и получен патент РФ на изобретение № 2749117 «Способ прогнозирования риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническим гепатитом С» (Приложение 3).

Последнее десятилетие характеризуется интенсивными разработками математических методов прогнозирования ГЦК с использованием диагностических алгоритмов (шкал). Как правило, в состав формулы входят физиологические параметры индивидуума, биохимические показатели, содержание биомаркеров в крови, вирусная нагрузка и т. д.

В историческом плане одной из первых была шкала BALAD, предложенная группой японских исследователей [321]. Известна ее модификация – шкала GALAD, из формулы которой были исключены билирубин и альбумин и добавлены пол и возраст пациента. GALAD была апробирована в этнических группах азиатов и в некоторых европейских странах (Италия, Великобритания) [165]. К недостаткам данных формул следует отнести то, что обе шкалы

не включают специфических параметров касающихся этиологического фактора, приведшего к развитию ГЦК. Кроме этого, существуют технические сложности в определении AFP-L3, влияющие на погрешность его определения у больных с уровнем AFP менее 30 нг/мл. К числу новых разработок следует отнести способ оценки риска развития ГЦК у больных ХГС, завершивших лечение ПППД [19]. В математическую формулу вошли AFP, пол пациента, АЛТ, стадия ФП и показатели плотности печеночной ткани по данным эластометрии. Se и Sp способа составляет 35,9 % и 74,3 % соответственно. Отношение правдоподобия положительного результата составляет 1,4 (то есть вероятность положительного результата у больного практически равна вероятности положительного результата у здорового).

С целью устранения вышеуказанных недостатков известных шкал была разработана новая формула с улучшенными показателями точности определения риска ГЦК.

Следуя традиции присвоения названий прогностическим шкалам и используя первые буквы латинских написаний элементов формулы, предложено сокращенное название разработанной шкалы – AGE2AO. Предлагаемая шкала показала Se 79 % (95% CI: 64–91), Sp 76 % (95% CI: 64–85). Отношение правдоподобия положительного результата составило 3,27 (95% CI: 2,1–5,1), то есть вероятность положительного результата у больного в 3,27 раза выше вероятности положительного результата у здорового человека.

Таким образом, разработанная шкала AGE2AO показала свою прогностическую эффективность, превосходящую по показателям существующие аналоги. Это позволило зарегистрировать шкалу как патент РФ на изобретение № 2723891 «Способ определения риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническим гепатитом С» (Приложение E).

Практическое использование комбинации онкомаркеров для оценки риска развития ГЦК у больных ХГС ограничено громоздкостью математических вычислений и дефицитом времени у медицинских работников. Для преодоления этих ограничений был разработан калькулятор оценки риска развития ГЦК

на основе IBM-PC-совместимых ПК и мобильных телефонов на основе ОС Android. Программа доступна в открытом доступе в Google Play (https://play.google.com/store/apps/details?id=ru.geekbase.carcinomacalc&hl=en_US&gl=US).

Таким образом, элиминация ГС как социально значимого инфекционного заболевания в будущем будет определяться не только национальными стратегиями, направленными на доступность противовирусной терапии и охват нуждающихся в лечении больных, но и использованием персонализированного прогноза течения заболевания. Наличие независимых геномных предикторов предоставляет возможность прогноза СК, скорости прогрессирования ФП и риска развития ГЦК после успешной элиминации вируса в различных этнических группах. Использование комбинации биомаркеров на доклинической стадии развития ГЦК у больных ГС позволяет существенно улучшить раннюю диагностику заболевания, расширить возможности для использования локальных методов деструкции опухоли и повысить качество жизни больных.

ВЫВОДЫ

1. Клинические проявления хронического гепатита С и гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с HCV-инфекцией, не имеют принципиальных отличий в этнических группах европеоидов, монголоидов и тюркоязычного населения Северо-Восточной Азии. У больных гепатоцеллюлярной карциномой во всех группах наблюдается преобладание в структуре мужчин и лиц старше 60 лет, что можно отнести к общим факторам риска развития рака печени.

2. Полученные данные на примере этнических групп населения, проживающих на территории Северо-Восточной Азии, подтверждают генетическую детерминированность спонтанного клиренса вируса. Общие генетические маркеры, ассоциированные со спонтанным клиренсом вируса, представлены вариабельными сайтами rs12979860 и rs8099917 *IFNL3*, rs368234815 *IFNL4*, rs13126816 *TLR3*. Для представителей женского пола европеоидной расы прогностическое значение имеет AA-генотип rs179008 *TLR7*. Шансы спонтанного выздоровления среди монголов в 2 раза выше, чем в этнической группе русских, что обусловлено различиями в распространенности благоприятных генотипов в популяциях.

3. Генетическим маркером предрасположенности к развитию гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с HCV-инфекцией, в популяции европеоидов обоего пола является AA-генотип rs11077 *XPO5*, а в популяции якутов-мужчин – С-аллель rs2267531 *GPC3*.

4. Риск прогрессирования фиброза печени после успешной элиминации вируса гепатита С значительно выше у людей с избыточной массой тела и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Из лабораторных предикторов имеют значение активность АЛТ и уровень остеопонтинина в крови на момент начала терапии. У европеоидов установлен вариабельный сайт rs4812829 гена ядерного фактора гепатоцитов-4 α , AA генотип которого ассоциирован с повышенным

риском прогрессирования фиброза печени после успешной терапии препаратами прямого противовирусного действия.

5. Уровень экспрессии miR-122 в крови отражает степень цитолиза гепатоцитов и может служить критерием тяжести течения гепатита. Снижение уровня miR-122 по мере прогрессирования фиброза печени носит неспецифический характер и наблюдается как при вирусном, так и при неинфекционном генезе процесса. Развитие гепатоцеллюлярной карциномы сопровождается более выраженным, чем при циррозе печени, угнетением экспрессии miR-122, что делает этот маркер перспективным в качестве предиктора рака печени.

6. Экспериментальная модель рака печени, индуцированная у крыс диэтилнитрозамином, отражает последовательность стадий характерных для гепатоцеллюлярной карциномы у человека: фиброз печени – цирроз – рак. В сравнении с альфа-фетопротеином остеопонтин обладает более мощным диагностическим потенциалом на ранней стадии заболевания, что позволяет рекомендовать его для комбинированного использования в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы.

7. Комбинированное использование альфа-фетопротеина, остеопонтин и глипикана-3 позволяет прогнозировать риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с HCV-инфекцией, с чувствительностью 89,1 %, специфичностью 90,9% и эффективностью (AUC) 0,87.

8. На основании определения онкомаркеров разработана шкала определения риска гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с гепатитом С, превосходящая по показателям эффективности существующие аналоги. Разработан и зарегистрирован программный продукт в виде электронного калькулятора оценки риска развития гепатоцеллюлярной карциномы на основе IBM-PC-совместимых ПК и мобильных телефонов на основе ОС Android.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения тактики ведения больных при острой HCV-инфекции целесообразно использовать генетические методы прогнозирования спонтанного клиренса вируса. Для всего населения, независимо от расы и пола, высокую вероятность спонтанного выздоровления маркируют CC-генотип rs12979860 *IFNL3*, TT-генотип rs8099917 *IFNL3*, TT/TT-генотип rs368234815 *IFNL4* и GG-генотип rs13126816 *TLR3*.

2. Уровень остеопонтина в крови выше 80,0 нг/мл является неблагоприятным прогностическим маркером прогрессирования фиброза печени после успешной элиминации вируса. Такая категория больных нуждается в тщательном мониторинге состояния здоровья, включая УЗИ и эластометрию печени, модификации образа жизни и дополнительной терапии.

3. В связи с высокой вероятностью развития ГЦК у больных ХГС в стадии цирроза печени у носителей AA-генотипа rs11077 *XPO5* в этнической группе русских обоих полов и С-аллеля rs2267531 *GPC3* у мужчин в этнической группе якутов рекомендуется более тщательный мониторинг состояния здоровья в виде УЗИ-контроля (1 раз в 3 месяца).

4. Применение шкалы AGE2АО для прогнозирования риска развития ГЦК у больных ХГС после успешной элиминации вируса в формате программного продукта – калькулятора на основе IBM-PC-совместимых ПК и мобильных телефонов на основе ОС Android – позволяет существенно экономить время врача на амбулаторном приеме диспансерных больных, а также использовать ее для самоконтроля пациентами.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Установление генетических маркеров, ассоциированных со спонтанным клиренсом вируса, позволит в дальнейшем исследовать иммунологические механизмы, обеспечивающие толерантность к HCV-инфекции на уровне врожденного и адаптивного иммунитета, и на основании этого определить перспективные направления по созданию вакцины против гепатита С.

2. Возможность управления экспрессией miR-122 нуждается в дальнейшем исследовании, в результате которого просматривается перспектива создания лекарственных препаратов на основе антисмысловых РНК, влияющих на репликацию РНК-содержащих вирусов и активацию генов-онкосупрессоров.

3. Установление маркерных белков, синтезируемых в клетках гепатоцеллюлярной карциномы, позволяет в дальнейшем усовершенствовать таргетную терапию рака печени за счет адресной доставки био- и химиопрепаратов на основе моноклональных антител. В этом направлении наиболее перспективно изучение глипикана-3 и анти-GPC3 антител.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ВГ	– вирусный гепатит
ВГС	– вирусный гепатит С
ВГВ	– вирусный гепатит В
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВИЧ-инфекция	– инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГГТП	– гамма-глутамилтранспептидаза
ГС	– гепатит С
ГЦК	– гепатоцеллюлярная карцинома
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЭН	– диэтилнитрозамин
ИМТ	– индекс массы тела
КВР	– косо-вертикальный размер
КТ	– компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОГС	– острый гепатит С
ОЕ	– относительные единицы
ПППД	– препараты прямого противовирусного действия
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ПЦР-РВ	– полимеразная цепная реакция в реальном времени
РНК	– рибонуклеиновая кислота
РФ	– Российская Федерация
СК	– спонтанный клиренс вируса
УВО	– устойчивый вирусологический ответ

УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФГДС	– фиброгастродуоденоскопия
ФП	– фиброз печени
ХГ	– хронический гепатит
ХГВ	– хронический гепатит В
ХГС	– хронический гепатит С
ЦК	– цитокины
ЦП	– цирроз печени
ЩФ	– щелочная фосфатаза
95% CI	– 95%-й доверительный интервал (англ. 95% confidence interval)
ACC	– диагностическая точность (англ. accuracy)
AFP	– альфа-фетопротеин
AFP-L3	– гликозилированная L-3 изоформа AFP
AFU	– α -1-фукозидаза
AIC	– информационный критерий Акаике (англ. Akaike information criterion)
AnnA2	– аннексин A2
AUC	– площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций (англ. area under curve)
AXL	– рецептор тирозинкиназы sAx1
BCLC	– Барселонская клиническая классификация рака печени (англ. Barcelona Clinic Liver Cancer)
cut-off	– пороговое значение
DCP	– дез-гамма-карбокситромбин
DKK-1	– диккопф-подобный протеин-1
GPC3	– глипикан-3
GWAS	– полногеномный поиск ассоциаций (англ. genome-wide association studies)
HBV	– вирус гепатита В (англ. hepatitis B virus)
HCV	– вирус гепатита С (англ. hepatitis C virus)

HLA	– главный комплекс гистосовместимости (англ. human leukocyte antigens)
IFN	– интерферон
IFN-λ	– интерферон-лямбда
IL	– интерлейкин
lncRNA	– длинные некодирующие рибонуклеиновые кислоты
MAFLD	– жировая болезнь печени, связанная с метаболической дисфункцией (англ. metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease)
MDK	– гепарин-связывающий фактор роста
MELD	– модель для оценки терминальной стадии заболеваний печени (англ. Model for End-stage Liver Disease)
miR	– микро-рибонуклеиновая кислота
NPV	– отрицательное прогностическое значение (англ. negative predictive value)
OPN	– остеопонтин
OR	– отношение шансов (англ. odds ratio)
PLR	– отношение правдоподобия положительного результата (англ. positive likelihood ratio)
PNPLA3	– пататин-подобный домен фосфолипазы 3 (англ. patatin-like phospholipase domain-containing protein 3)
PPV	– положительное прогностическое значение (англ. positive predictive value)
ROC	– рабочая характеристика приемника для построения ROC-кривой (англ. receiver operating characteristic)
ROC-анализ	– анализ классификаций с применением ROC-кривых
SCCA-IgM	– иммунный комплекс IgM – антиген плоскоклеточного рака (англ. squamous cell carcinoma antigen)
Se	– чувствительность (англ. sensitivity)

SNP	– однонуклеотидный полиморфизм (англ. single-nucleotide polymorphism)
Sp	– специфичность (англ. specificity)
suPAR	– рецептор-активатор плазминогена
TLR	– толл-подобный рецептор (англ. Toll-like receptor)
TM6SF2	– член 2 трансмембранного суперсемейства 6 (англ. transmembrane 6 superfamily member 2)
TNF- α	– фактор некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor α)
TNM	– международная классификация стадий злокачественных новообразований (англ. tumor, nodus, metastasis)
Trx1	– тиоредоксин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бредер, В. В. Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема / В. В. Бредер, В. Ю. Косырев, Н. Е. Кудашкин, К. К. Лактионов // Медицинский совет. – 2016. – № 10. – С. 10–18.
2. Булатова, И. А. Наличие генетических маркеров САТ свидетельствует об ускоренных темпах прогрессирования фиброза печени у больных хроническим гепатитом / И. А. Булатова, Т. П. Шевлюкова, А. П. Щёктова, А. В. Кривцов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Т. 1, № 5. – С. 39–43.
3. Буре, И. В. Длинные некодирующие РНК и их роль в онкогенезе / И. В. Буре, Е. Б. Кузнецова, Д. В. Залетаев // Молекулярная биология. – 2018. – Т. 52, № 6. – С. 907–920.
4. Буренина, О. Ю. Сравнительный анализ экспрессии генов длинных некодирующих РНК в клеточных культурах гепатоцитов и печени человека / О. Ю. Буренина, Т. С. Зацепин, Э. Ф. Ким, А. В. Метелин, Д. А. Скворцов, М. П. Рубцова [и др.] // Доклады Российской Академии наук. Науки о жизни. – 2020. – Т. 493, № 1. – С. 349–352.
5. Власенко, Н. В. Однонуклеотидные полиморфизмы членов суперсемейства интерлейкина-1: ассоциация с вирусными гепатитами В и С / Н. В. Власенко, Н. С. Чурилова, Я. В. Панасюк, В. В. Клушкина, Д. В. Дубоделов, Е. Н. Кудрявцева [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2021. – Т. 98, № 2. – С. 198–212.
6. Гареев, И. Ф. Циркулирующие микроРНК как новые потенциальные биомаркеры для ранней диагностики и прогноза спонтанного внутримозгового кровоизлияния у людей / И. Ф. Гареев, Ш. М. Сафин, Д. Шигуанг, Я. Гуанг // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 6, № 72. – С. 120–125.

7. Голубовская, О. А. Достижения и проблемы на пути элиминации гепатита С в рамках Глобальной стратегии ВОЗ / О. А. Голубовская // Клиническая инфектология и паразитология. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 382–388.

8. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Иркутской области в 2019 году».

9. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Саха (Якутия) в 2019 году».

10. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году».

11. Ивашкин, В. Т. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения) / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. Д. Каприн, М. Ю. Агапов, Д. Н. Андреев, А. С. Водолеев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 5. – С. 53–74.

12. Итоги Всероссийских переписей населения [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://sakha.gks.ru/folder/39638> (дата обращения: 20.06.2022).

13. Кручкин, Ю. Н. Современная Монголия. Энциклопедический справочник / Ю. Н. Кручкин. – Улан-Батор, 2011. – 1154 с.

14. Кутихин, А. Г. Современные тенденции статистической обработки данных и представления результатов в кандидатных генетико-эпидемиологических исследованиях / А. Г. Кутихин, А. Е. Южалин, А. В. Понасенко // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 2. – С. 77–82.

15. Малинина, Н. А. Эрадикация HCV-инфекции на стадии цирроза печени: фактор канцеропревенции или канцерогенеза? / Н. А. Малинина, Н. В. Мазурчик, О. И. Тарасова, П. П. Огурцов // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 90–96.

16. Малов, И. В. Особенности полиморфизма генов интерферона III типа у больных вирусным гепатитом С на сопредельных территориях России и Монголии

/ И. В. Малов, О. Бааратхуу, О. Б. Огарков, Л. А. Степаненко, П. Нямдава, Ж. Оюнбилэг [и др.] // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 46–53.

17. Малов, С. И. Применение комбинации альфа-фетопротеина и остеопонтина для ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с гепатитом С / С. И. Малов, И. В. Малов, В. В. Дворниченко, Р. И. Расулов, А. Г. Кувшинов, П. Н. Марш [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 10. – С. 607–612.

18. Михайлова, С. В. Некодирующие РНК в диагностике пневмонии / С. В. Михайлова, Д. Е. Иванощук, Е. В. Шахтштейдер, Г. А. Степанов, А. С. Розанов, С. Е. Пельтек [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – Т. 34, № 4. – С. 72–82.

19. Морозов, В. Г. Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных с хроническим гепатитом С после противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия: собственные наблюдения / В. Г. Морозов, Е. Г. Тихомолова, С. И. Малов, Е. С. Малова, Л. М. Топорнина, Е. В. Жаркова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 4. – С. 38–47.

20. Николаева, Т. Н. Лингвокультурная интерпретация «белой» пищи якутов / Т. Н. Николаева // Вестник СВФУ. – 2020. – Т. 2, № 76. – С. 92–101.

21. Огарков, О. Б. Методика оценки уровня циркулирующей в крови митохондриальной ДНК по генам ND1 и ND2 / О. Б. Огарков, Е. А. Орлова, И. В. Малов, С. Н. Жданова, С. И. Малов, П. А. Хромова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т. 172, № 10. – С. 515–517.

22. Патент № 2319969 Рос. Федерация. Способ диагностики гепатоцеллюлярной карциномы; МПК G01N 33/68 (2006.01); G01N 33/574 (2006.01) / Филмус Дж., Капурро М.; патентообладатель Саннибрук энд Вуменз Колледж Хелс Сайнсиз Сентре. – № 2004136285/15; заявл. 22.05.2003; опубл. 20.03.2008. – Бюл. № 8.

23. Патент № 2756203 Рос. Федерация. Способ определения генотипа человека, связанного с ацетилированием ксенобиотиков; МПК C12Q 1/68 (2006.01); C12N 15/00 (2006.01) / Огарков О. Б., Перетолчина Н. П.,

Малов С. И., Орлова Е. А., Степаненко Л. А., Хромова П. А.; патентообладатели Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». – № 2020137412 ; заявл. 13.11.2020 ; опубл. 28.09.2021. – Бюл. № 28.

24. Певницкий, Л. А. Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями / Л. А. Певницкий // Вестник АМН СССР. – 1988. – № 7. – С. 48–51.

25. Пименов, Н. Н. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции / Н. Н. Пименов, С. В. Комарова, И. В. Карандашова, Н. Н. Цапкова, Е. В. Волчкова, В. П. Чуланов // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 37–45.

26. Приангарье от переписи до переписи (инфографика) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://irkutskstat.gks.ru/folder/107576> (дата обращения: 20.06.2022).

27. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С / под ред. В. Т. Ивашкина, Н. Д. Ющука. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 143 с.

28. Савилов, Е. Д. Эпидемиологические проявления вирусного гепатита С у представителей европеоидной и монголоидной рас / Е. Д. Савилов, С. И. Малов, И. В. Малов, Д. Гантулга, И. А. Мирошниченко, Н. Эрдэнэбаяр [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – № 1. – С. 9–16.

29. Савилов, Е. Д. Парентеральные вирусные гепатиты в Иркутской области / Е. Д. Савилов, Н. Н. Чемезова, В. А. Астафьев, И. В. Малов, С. И. Малов, Т. А. Гаврилова [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2018. – Т. 3, № 5. – С. 148–153.

30. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С» [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_160657 (дата обращения: 20.06.2022).

31. Семенова, В. К. HCV-инфекция в Республике Саха (Якутия) и роль ее генотипов в клинических исходах болезни / В. К. Семенова, С. С. Слепцова, С. И. Малов, Е. Д. Савилов, С. И. Семенов, И. В. Малов [и др.] // *Acta biomedica scientifica*. – 2020. – Т. 5, № 4. – С. 45–50.

32. Слепцова, С. С. Парентеральные вирусные гепатиты и их исходы в Республике Саха (Якутия) / С. С. Слепцова. – М., 2017. – 216 с.

33. Старовойтов, В. В. Сравнительный анализ оценок качества бинарной классификации / В. В. Старовойтов, Ю. И. Голуб // *Информатика*. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 87–101.

34. Ташполотова, А. Ш. Роль вирусных гепатитов в развитии цирроза печени / А. Ш. Ташполотова, Г. С. Суранбаева // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2019. – № 7. – С. 68–72.

35. Тулгаа, Л. Гигиеническая оценка факторов риска жирового гепатоза и его клинико-диагностические особенности : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. Тулгаа. – Улан-Батор, 2006. – 24 с.

36. Усыченко, Е. Н. Модель прогнозирования прогресса фиброза печени на основании биохимических и генетических критериев у больных хроническим гепатитом С / Е. Н. Усыченко, Е. М. Усыченко // *Georgian Med. News*. – 2020. – № 308. – С. 63–67.

37. Ушницкий, В. В. Происхождение Саха: история вопроса / В. В. Ушницкий // *Новые исследования Тувы*. – 2014. – № 2. – С. 51–66.

38. Цуканов, В. В. Бремя цирроза печени в современном мире / В. В. Цуканов, А. В. Васютин, Ю. Л. Тонких // *Терапия*. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 21–25.

39. Чуланов, В. П. Бремя вирусного гепатита С в Российской Федерации: от реальной ситуации к стратегии / В. П. Чуланов, В. Н. Городин, О. И. Сагалова, М. Р. Иванова, И. Э. Кравченко, А. И. Симакова [и др.] // *Инфекционные болезни*. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 52–63.

40. Чуланов, В. П. База данных для мониторинга больных вирусными гепатитами «Регистр больных вирусными гепатитами»: Свидетельство о регистрации базы данных RU 2019620278 / В. П. Чуланов, А. В. Уртиков, А. В. Вдовин. – Заявка № 2018622014 ; заявл. 29.12.2018; опубл. 14.02.2019.

41. Щербо, С. Н. Генетическая предрасположенность и устойчивость к некоторым инфекционным заболеваниям. I. СПИД / С. Н. Щербо, Д. С. Щербо, А. Л. Тищенко, М. И. Савина, Т. И. Туркина // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 3. № 22. – С. 6–10.

42. Эсауленко, Е. В. Гепатит С в России и Северо-Западном федеральном округе: итоги первого этапа глобальной программы элиминации инфекции / Е. В. Эсауленко, А. А. Дземова, Г. Ф. Трифонова, А. Д. Бушманова, К. Е. Новак, С. В. Огурцова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 40–51.

43. Юдин, Н. С. Генетическая предрасположенность человека к заболеваниям, вызванным вирусами семейства Flaviviridae / Н. С. Юдин, А. В. Бархаш, В. Н. Максимов, Е. В. Игнатьева, А. Г. Ромашенко // Молекулярная биология. – 2018. – Т. 52, № 2. – С. 190–209.

44. Ющук, Н. Д. Результаты прогнозирования эпидемической ситуации по гепатиту С в зависимости от стратегии противовирусной терапии / Н. Д. Ющук, О. И. Ивахненко, О. О. Знойко, К. Р. Дудина, О. В. Заратьянц, М. И. Михайлов [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 60–71.

45. Abd El-Baky, R. M. Impact of interleukin IL-6 rs-1474347 and IL-10 rs-1800896 genetic polymorphisms on the susceptibility of HCV-infected Egyptian patients to hepatocellular carcinoma / R. M. Abd El-Baky, H. F. Hetta, G. Koneru, M. Ammar, E. A. Shafik, D. A. Mohareb [et al.] // Immunol Res. – 2020. – Vol. 68, N 3. – P. 118–125.

46. Abdelwahab, S. F. Association of the polymorphism of the Toll-like receptor (TLR)-3 and TLR-9 genes with hepatitis C virus-specific cell-mediated immunity outcomes among Egyptian health-care workers / S. F. Abdelwahab, S. Hamdy,

A. M. Osman, Z. A. Zakaria, I. Galal, M. Sobhy [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 2021. – Vol. 203, N 1. – P. 3–12.

47. Abe, K. Factors associated with hepatocellular carcinoma occurrence after HCV eradication in patients without cirrhosis or with compensated cirrhosis / K. Abe, H. Wakabayashi, H. Nakayama, T. Suzuki, M. Kuroda, N. Yoshida [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, N 12. – P. e0243473.

48. Abelev, G. I. Production of embryonal serum alpha-globulin by hepatomas: Review of experimental and clinical data / G. I. Abelev // *Cancer Res.* – 1968. – N 28. – P. 1344–1350.

49. About, F. HCV-associated liver fibrosis and HSD17B13 / F. About, L. Abel, A. Cobat // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 379, N 19. – P. 1875–1876.

50. About, F. Identification of an endoglin variant associated with HCV-related liver fibrosis progression by next-generation sequencing / F. About, S. Bibert, E. Jouanguy, B. Nalpas, L. Lorenzo, V. Rattina [et al.] // *Front Genet.* – 2019. – N 10. – P. 1024.

51. Akaike H. A new look at the statistical model identification / H. Akaike // *IEEE Transactions on Automatic Control.* – 1974. – Vol. 19, N 6. – P. 716–723.

52. Al-Anazi, M. R. Association of Toll-like receptor 3 single-nucleotide polymorphisms and hepatitis C virus infection / M. R. Al-Anazi, S. Matou-Nasri, A. A. Abdo, F. M. Sanai, S. Alkahtani, S. Alarifi [et al.] // *J Immunol Res.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1590653.

53. Amr, K. S. Early diagnostic evaluation of miR-122 and miR-224 as biomarkers for hepatocellular carcinoma / K. S. Amr, H. A. Elmawgoud Atia, R. A. Elazeem Elbnhawy, W. M. Ezzat // *Genes Dis.* – 2017. – Vol. 4, N 4. – P. 215–221.

54. Arleevskaya, M. I. Toll-like receptors, infections, and rheumatoid arthritis / M. I. Arleevskaya, R. V. Larionova, W. H. Brooks, E. Bettacchioli, Y. Renaudineau // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 58, N 2. – P. 172–181.

55. Arya, R. P. Association of Toll-like receptor 4 polymorphism with hepatitis E virus-infected Indian patients / R. P. Arya, N. Mishra, K. Biswas, V. A. Arankalle // *J Viral Hepat.* – 2018. – Vol. 25, N 12. – P. 1617–1623.

56. Asahina, Y. Polymorphism near the interleukin-28B gene and anti-hepatitis C viral response / Y. Asahina, M. Nakagawa, S. Kakinuma, M. Watanabe // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. – 2013. – Vol. 1, N 1. – P. 39–44.
57. Askar, E. Toll-like receptor 7 rs179008/Gln11Leu gene variants in chronic hepatitis C virus infection / E. Askar, G. Ramadori, S. Mihm // *J Med Virol*. – 2010. – Vol. 82, N 11. – P. 1859–1868.
58. Baatarkhuu, O. Epidemiology, genotype distribution, prognosis, control, and management of viral hepatitis B, C, D, and hepatocellular carcinoma in Mongolia / O. Baatarkhuu, T. Gerelchimeg, D. Munkh-Orshikh, B. Batsukh, G. Sarangua, J. Amarsanaa // *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 57–62.
59. Baatarkhuu, O. Viral hepatitis and liver diseases in Mongolia / O. Baatarkhuu, G. Uugantsetseg, D. Munkh-Orshikh, N. Naranzul, S. Badamjav, D. Tserendagva [et al.] // *Euroasian J Hepato-Gastroenterol*. – 2017. – Vol. 7, N 1. – P. 68–72.
60. Babor, T. AUDIT – The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for use in primary health care ; 2nd ed. [Электронный ресурс] / T. Babor, J. C. Higgins-Biddle, J. B. Saunders, M. G. Monteiro. – Geneva ; World Health Organization, 2001. – Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67205> (дата обращения: 20.06.2022).
61. Bai, D. S. The prognostic correlation of AFP level at diagnosis with pathological grade, progression, and survival of patients with hepatocellular carcinoma / D. S. Bai, C. Zhang, P. Chen, S. J. Jin, G. Q. Jiang // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7, N 1. – P. 12870.
62. Bao, S. Serum microRNA levels as a noninvasive diagnostic biomarker for the early diagnosis of hepatitis B virus-related liver fibrosis / S. Bao, J. Zheng, N. Li, C. Huang, M. Chen, Q. Cheng [et al.] // *Gut Liver*. – 2017. – Vol. 11, N 6. – P. 860–869.
63. Bayart, J. L. Analytical performances and biological variation of PIVKA-II (des-γ-carboxy-prothrombin) in European healthy adults / J. L. Bayart, A. Mairesse, D. Gruson, M. A. van Dievoet // *Clin Chim Acta*. – 2020. – N 509. – P. 264–267.

64. Bedossa, P. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group / P. Bedossa, T. Poynard // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 24, N 2. – P. 289–293.
65. Bei, C. Single nucleotide polymorphisms in miR-122 are associated with the risk of hepatocellular carcinoma in a southern Chinese population / C. Bei, S. Liu, X. Yu, M. Qiu, B. Tang, W. Liao [et al.] // *BioMed Research International*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1540201
66. Belsare, S. Evaluating the quality of the 1000 genomes project data / S. Belsare, M. Levy-Sakin, Y. Mostovoy, S. Durinck, S. Chaudhuri, M. Xiao [et al.] // *BMC Genomics*. – 2019. – Vol. 20, N 1. – P. 620.
67. Berhane, S. Role of the GALAD and BALAD-2 serologic models in diagnosis of hepatocellular carcinoma and prediction of survival in patients / S. Berhane, H. Toyoda, T. Tada, T. Kumada, C. Kagebayashi, S. Satomura [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2016. – Vol. 14, N 6. – P. 875–886.
68. Bersoux, S. Hepatitis C testing and liver fibrosis predictors in the birth cohort of a primary care practice / S. Bersoux, L. Mi, B. A. Aqel, R. C. Dickson // *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. – 2020. – Vol. 4, N 4. – P. 384–390.
69. Bertino, G. Hepatocellular carcinoma serum markers / G. Bertino, A. Ardiri, M. Malaguarnera, G. Malaguarnera, N. Bertino, G. S. Calvagno // *Semin Oncol*. – 2012. – Vol. 39, N 4. – P. 410–433.
70. Bertuccio, P. Global trends and predictions in hepatocellular carcinoma mortality / P. Bertuccio, F. Turati, G. Carioli, T. Rodriguez, C. La Vecchia, M. Malvezzi [et al.] // *J. Hepatol*. – 2017. – Vol. 67, N 2. – P. 302–309.
71. Best, J. The GALAD scoring algorithm based on AFP, AFP-L3, and DCP significantly improves detection of BCLC early stage hepatocellular carcinoma / J. Best, H. Bilgi, D. Heider, C. Schotten, P. Manka, S. Bedreli [et al.] // *Z Gastroenterol*. – 2016. – Vol. 54, N 12. – P. 1296–1305.
72. Bharali, D. Expression analysis of microRNA-21 and microRNA-122 in hepatocellular carcinoma / D. Bharali, B. D. Banerjee, M. Bharadwaj, S. A. Husain, P. Kar // *J Clin Exp Hepatol*. – 2019. – Vol. 9, N 3. – P. 294–301.

73. Blach, S. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts / S. Blach, L. A. Kondili, A. Aghemo, Z. Cai, E. Dugan, C. Estes [et al.] // *J Hepatol.* – 2021. – Vol. 74, N 1. – P. 31–36.
74. Blach, S. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: A modelling study / S. Blach, S. Zeuzem, M. Manns, I. Altraif, A. S. Duberg, D. H. Muljono [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2017. – Vol. 2, N 3. – P. 161–176.
75. Bonetti, S. Role of monogenic diabetes genes on beta cell function in Italian patients with newly diagnosed type 2 diabetes. The Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) / S. Bonetti, C. Zusi, E. Rinaldi, M. L. Boselli, A. Csermely, G. Malerba [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2022. – Vol. 48, N 4. – P. 101323.
76. Bruha, R. Osteopontin – A potential biomarker of advanced liver disease / R. Bruha, L. Vitek, V. Smid // *Ann Hepatol.* – 2020. – Vol. 19, N 4. – P. 344–352.
77. Bulteel, N. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection / N. Bulteel, P. Partha Sarathy, E. Forrest, A. J. Stanley, H. Innes, P. R. Mills [et al.] // *J Hepatol.* – 2016. – Vol. 65, N 2. – P. 266–272.
78. Buonomo, A. R. Direct acting antivirals treatment for hepatitis C virus infection does not increase the incidence of de novo hepatocellular carcinoma occurrence: Results from an Italian real-life cohort (LINA cohort) / A. R. Buonomo, R. Scotto, C. Coppola, B. Pinchera, G. Viceconte, C. M. Rapillo [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99, N 6. – P. e18948.
79. Cabiati, M. Osteopontin in hepatocellular carcinoma: A possible biomarker for diagnosis and follow-up / M. Cabiati, M. Gaggini, M. M. Cesare, C. Caselli, P. De Simone, F. Filipponi [et al.] // *Cytokine.* – 2017. – N 99. – P. 59–65.
80. Calvaruso, V. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated cirrhosis treated with direct-acting antiviral agents / V. Calvaruso, G. Cabibbo, I. Cacciola, S. Petta, S. Madonia, A. Bellia [et al.] // *Gastroenterology.* – 2018. – Vol. 155, N 2. – P. 411–421.
81. Calvaruso, V. Hepatic benefits of HCV cure / V. Calvaruso, A. Craxì // *J Hepatol.* – 2020. – Vol. 73, N 6. – P. 1548–1556.

82. Cardoso, H. High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis / H. Cardoso, A. M. Vale, S. Rodrigues, R. Gonçalves, A. Albuquerque, P. Pereira [et al.] // *J Hepatol.* – 2016. – Vol. 65, N 5. – P. 1070–1071.

83. Carrat, F. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: A prospective cohort study / Carrat F., Fontaine H., Dorival C., Simony M., Diallo A., Hezode C. [et al.] // *Lancet.* – 2019. – N 393. – P. 1453–1464.

84. Castello, L. M. Osteopontin at the crossroads of inflammation and tumor progression / L. M. Castello, D. Raineri, L. Salmi, N. Clemente, R. Vaschetto, M. Quaglia [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 4049098.

85. Castellote, J. Factors influencing hepatitis C cure in the era of direct-acting antivirals / J. Castellote, F. Gea, L. E. Morano, R. M. Morillas, J. A. Pineda, M. Vergara [et al.] // *Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – Vol. 42, Suppl 1. – P. 1–7.

86. Cavalli, M. Genetic prevention of hepatitis C virus-induced liver fibrosis by allele-specific downregulation of MERTK / M. Cavalli, G. Pan, H. Nord, E. Wallén Arzt, O. Wallerman, C. Wadelius // *Hepatol Res.* – 2017. – Vol. 47, N 8. – P. 826–830.

87. Caviglia, G. P. Highly sensitive alpha-fetoprotein, Lens culinaris agglutinin reactive fraction of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxyprothrombin for hepatocellular carcinoma detection / G. P. Caviglia, M. L. Abate, E. Petrini, S. Gaia, M. Rizzetto, A. Smedile // *Hepatology Research.* – 2016. – N 46. – P. E130–E135.

88. Cerban, R. Alpha-fetoprotein, alpha-fetoprotein-L3, protein induced by vitamin K absence, glypican 3 and its combinations for diagnosis of hepatocellular carcinoma / R. Cerban, C. Ester, S. Iacob, M. Ghioca, L. Paslaru, R. Dumitru // *Surg Gastroenterol Oncol.* – 2019. – Vol. 24, N 1. – P. 37–44.

89. Chai, Z. T. AXL overexpression in tumor-derived endothelial cells promotes vessel metastasis in patients with hepatocellular carcinoma / Z. T. Chai, X. P. Zhang, J. Y. Ao, X. D. Zhu, M. C. Wu, W. Y. Lau [et al.] // *Front Oncol.* – 2021. – N 11. – P. 650963.

90. Chan, S. T. Hepatitis C virus-induced autophagy and host innate immune response / S. T. Chan, J. J. Ou // *Viruses.* – 2017. – Vol. 9, N 8. – P. 224.

91. Chávez-López, M. G. Eag1 channels as potential early-stage biomarkers of hepatocellular carcinoma / M. G. Chávez-López, V. Zúñiga-García, J. I. Pérez-Carreón, A. Avalos-Fuentes, Y. Escobar, J. Camacho // *Biologics*. – 2016. – N 10. – P. 139–148.
92. Chen, G. P. TLR3 polymorphisms are associated with the severity of hand, foot, and mouth disease caused by enterovirus A71 in a Chinese children population / G. P. Chen, K. Xiang, L. Sun, Y. L. Shi, C. Meng, L. Song [et al.] // *J Med Virol*. – 2021. – Vol. 93, N 11. – P. 6172–6179.
93. Chen, J. Evaluation of serum des-gamma-carboxy prothrombin for the diagnosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: A meta-analysis / J. Chen, G. Wu, Y. Li // *Dis Markers*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 8906023.
94. Chen, Y. Toll-like receptor 3 (TLR3) regulation mechanisms and roles in antiviral innate immune responses / Y. Chen, J. Lin, Y. Zhao, X. Ma, H. Yi // *J Zhejiang Univ Sci B*. – 2021. – Vol. 22, N 8. – P. 609–632.
95. Child, C. G. Surgery and portal hypertension / C. G. Child, J. G. Turcotte // *Major Probl Clin Surg*. – 1964. – N 1. – P. 1–85.
96. Chounta, A. Serum soluble urokinase plasminogen activator receptor as a screening test for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma / A. Chounta, C. Ellinas, V. Tzanetakou, F. Pliarhopoulou, V. Mplani, A. Oikonomou [et al.] // *Liver Int*. – 2015. – Vol. 35, N 2. – P. 601–607.
97. Cole, P. Basic issues in population screening for cancer / P. Cole, A. S. Morrison // *J Natl Cancer Inst*. – 1980. – Vol. 64, N 5. – P. 1263–1272.
98. Compagnoni, S. Direct antiviral agents in hepatitis C virus related liver disease: Don't count the chickens before they're hatched / S. Compagnoni, E. M. Bruno, G. Madonia, M. Cannizzaro, S. Madonia // *World J Gastroenterol*. – 2021. – Vol. 27, N 21. – P. 2771–2783.
99. Conti, F. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals / F. Conti, F. Buonfiglioli, A. Scuteri, C. Crespi, L. Bolondi, P. Caraceni [et al.] // *J Hepatol*. – 2016. – Vol. 65, N 4. – P. 727–733.

100. Cuesta-Sancho, S. Hepatitis C: Problems to extinction and residual hepatic and extrahepatic lesions after sustained virological response / S. Cuesta-Sancho, M. Márquez-Coello, F. Illanes-Álvarez, D. Márquez-Ruiz, A. Arizcorreta, F. Galán-Sánchez [et al.] // *World J Hepatol.* – 2022. – Vol. 14, N 1. – P. 62–79.

101. da Silva, A. M. V. Interferon-lambda 3 and 4 polymorphisms increase sustained virological responses and regulate innate immunity in antiviral therapy with pegylated interferon-alpha / A. M. V. da Silva, L. E. Alvarado-Arnez, T. Azamor, L. R. Batista-Silva, T. Leal-Calvo, O. C. L. Bezerra [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2021. – N 11. – P. 656393.

102. De Re, V. Clinical significance of polymorphisms in immune response genes in hepatitis C-related hepatocellular carcinoma / V. De Re, M. L. Tornesello, M. De Zorzi, L. Caggiari, F. Pezzuto, P. Leone [et al.] // *Front Microbiol.* – 2019. – N 10. – P. 475.

103. Degasperi, E. Hepatic fat-genetic risk score predicts hepatocellular carcinoma in patients with cirrhotic HCV treated with DAAs / E. Degasperi, E. Galmozzi, S. Pelusi, R. D'Ambrosio, R. Soffredini, M. Borghi [et al.] // *Hepatology.* – 2020. – Vol. 72, N 6. – P. 1912–1923.

104. Dengler, M. Soluble Axl is an accurate biomarker of cirrhosis and hepatocellular carcinoma development: Results from a large scale multicenter analysis / M. Dengler, K. Stauffer, H. Huber, R. Stauber, H. Bantel, K. H. Weiss [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, N 28. – P. 46234–46248.

105. Domovitz, T. Tracking down the epigenetic footprint of HCV-induced hepatocarcinogenesis / T. Domovitz, M. Gal-Tanamy // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10, N 3. – P. 551.

106. Duarte-Salles, T. Circulating osteopontin and prediction of hepatocellular carcinoma development in a large European population / T. Duarte-Salles, S. Misra, M. Stepien, A. Plymoth, D. Muller, K. Overvad [et al.] // *Cancer Prev Res (Phila).* – 2016. – Vol. 9, N 9. – P. 758–765.

107. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma // *J Hepatol.* – 2018. – Vol. 69, N 1. – P. 182–236.

108. El-Ahwany, E. G. E. MicroRNA-122a as a non-invasive biomarker for HCV genotype 4-related hepatocellular carcinoma in Egyptian patients / E. G. E. El-Ahwany, L. Mourad, M. M. K. Zoheiry, H. Abu-Taleb, M. Hassan, R. Atta [et al.] // Arch Med Sci. – 2019. – Vol. 15, N 6. – P. 1454–1461.

109. El-Fattah, M. A. Predictive power of interleukin-28B gene variants for outcome of hepatitis C virus genotype 4 in Egyptians: A systematic review and meta-analysis / M. A. El-Fattah // Clin Res Hepatol Gastroenterol. – 2021. – Vol. 45, N 2. – P. 101480.

110. El-Sharawy, S. Study of Toll-like receptor 3 gene polymorphism as a novel risk factor for HCV-related hepatocellular carcinoma in Egypt / S. El-Sharawy, O. E. Negm, S. Abd-Elsalam, H. A. El-Sorogy, M. A. H. Shehata // Curr Cancer Drug Targets. – 2020. – Vol. 20, N 5. – P. 382–389.

111. El Zefzafy, W. M. The diagnostic value of golgi protien-73 and DICKKOPF-1 in hepatocellular carcinoma / W. M. El Zefzafy, M. Hussien, Z. A. Z. Mohmmed, N. M. Abd Elbaky // J Immunoassay Immunochem. – 2021. – Vol. 42, N 2. – P. 174–187.

112. Eslam, M. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement / M. Eslam, P. N. Newsome, S. K. Sarin, Q. M. Anstee, G. Targher, M. Romero-Gomez [et al.] // J Hepatol. – 2020. – Vol. 73, N 1. – P. 202–209.

113. Ette, A. I. Diagnostic utility of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxyprothrombin in nigerians with hepatocellular carcinoma / A. I. Ette, D. A. Ndububa, O. Adekanle, U. Ekrikpo // Niger J Clin Pract. – 2017. – Vol. 20, N 10. – P. 1267–1272.

114. European Association for Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015 // J Hepatol. – 2015. – Vol. 63, N 1. – P. 199–236.

115. Fahmy, D. M. Changes in liver stiffness and noninvasive fibrosis scores in Egyptian adolescents successfully treated with ledipasvir-sofosbuvir for chronic hepatitis C virus infection / D. M. Fahmy, M. Shokeir, S. M. El Zeiny, M. M. Jonas, A. Abdallah // J Pediatr. – 2021. – Vol. 231. – P. 110–116.

116. Fakhir, F. Z. Genetic variations in toll-like receptors 7 and 8 modulate natural hepatitis C outcomes and liver disease progression / F. Z. Fakhir, M. Lkhider, W. Badre, R. Alaoui, E. F. Meurs, P. Pineau [et al.] // *Liver Int.* – 2018. – Vol. 38, N 3. – P. 432–442.

117. Fang, M. Z. IFNL4: Notable variants and associated phenotypes / M. Z. Fang, S. S. Jackson, T. R. O'Brien // *Gene.* – 2020. – N 730. – P. 144289.

118. Farag, R. M. A. Studying the impact of Golgi protein 73 serving as a candidate biomarker in early diagnosis for hepatocellular carcinoma among Saudi patients / R. M. A. Farag, D. Al Ayobi, K. A. Alsaleh, H. J. Kwon, A. EL-Ansary, E. A. Dawoud // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2019. – Vol. 20, N 1. – P. 215–220.

119. Farvardin, S. Patient-reported barriers are associated with lower hepatocellular carcinoma surveillance rates in patients with cirrhosis / S. Farvardin, J. Patel, M. Khambaty, O. A. Yerokun, H. Mok, J. A. Tiro [et al.] // *Hepatology.* – 2017. – Vol. 65, N 3. – P. 875–884.

120. Fedorchenko, S. V. IL-28B genetic variation, gender, age, jaundice, hepatitis C virus genotype, and hepatitis B virus and HIV co-infection in spontaneous clearance of hepatitis C virus / S. V. Fedorchenko, A. Klimenko, T. Martynovich, O. Liashok, V. Yanchenko // *Turk J Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 30, N 5. – P. 436–444.

121. Fernandes, F. F. Effectiveness of direct-acting agents for hepatitis C and liver stiffness changing after sustained virological response / F. F. Fernandes, J. Piedade, L. Guimaraes, E. P. Nunes, U. Chaves, R. V. Goldenzon [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – Vol. 34, N 12. – P. 2187–2195.

122. Ferrasi, A. C. New LncRNAs in chronic hepatitis C progression: From fibrosis to hepatocellular carcinoma / A. C. Ferrasi, G. J. Fernandez, R. M. T. Grotto, G. F. Silva, J. Goncalves, M. C. Costa [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, N 1. – P. 9886.

123. Fischer, J. Polymorphisms in the Toll-like receptor 3 (TLR3) gene are associated with the natural course of hepatitis B virus infection in Caucasian population / J. Fischer, E. Koukoulioti, E. Schott, B. Fülöp, R. Heyne, T. Berg [et al.] // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 12737.

124. Fitzgerald, K. A. Toll-like receptors and the control of immunity / K. A. Fitzgerald, J. C. Kagan // *Cell*. – 2020. – Vol. 180, N 6. – P. 1044–1066.

125. Fox, R. Biomarker-based prognosis in hepatocellular carcinoma: Validation and extension of the BALAD model / R. Fox, S. Berhane, M. Teng, T. Cox, T. Tada, H. Toyoda [et al.] // *Br J Cancer*. – 2014. – Vol. 110, N 8. – P. 2090–2098.

126. Gamkrelidze, I. Progress towards hepatitis C virus elimination in high-income countries: An updated analysis / I. Gamkrelidze, J. M. Pawlotsky, J. V. Lazarus, J. J. Feld, S. Zeuzem, Y. Bao [et al.] // *Liver Int*. – 2021. – Vol. 41, N 3. – P. 456–463.

127. Gao, J. Combination of triple biomarkers AFP, AFP-L3, and PIVAKII for early detection of hepatocellular carcinoma in China: Expectation / J. Gao, P. Song // *Drug Discoveries & Therapeutics*. – 2017. – Vol. 11, N 3. – P. 168–169.

128. Gao, Y. Toll-like receptors and hepatitis C virus infection / Y. Gao, N. Nepal, S. Z. Jin // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. – 2021. – Vol. 20, N 6. – P. 521–529.

129. Ge, D. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge, J. Fellay, A. J. Thompson, J. S. Simon, K. V. Shianna, T. J. Urban [et al.] // *Nature*. – 2009. – Vol. 461, N 7262. – P. 399–401.

130. General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principal for medical research involving human subject. – 2014. – Vol. 81, N 3. – P. 14–18.

131. Gholamia, M. Evaluation of miR-122 level in the plasma of chronically HCV infected patients / M. Gholamia, M. Ravanshada, S. M. Alavian, K. Baesi, S. Moallemi // *Molecular Biology*. – 2016. – Vol. 50, N 2. – P. 242–245.

132. Ghweil, A. A. Role of serum glypican-3 in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in the upper Egypt / A. A. Ghweil, A. Khodery, M. Tag-Adeen, M. El-Sayed, K. Shahat, G. Abdelrazek // *Open Journal of Gastroentrrology*. – 2018. – N 8. – P. 415–423.

133. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis, 2016–2021 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06->

eng.pdf;jsessionid=A50528F553F1960C8BC174E7E2AB5244?sequence=1 (дата обращения: 20.06.2022).

134. Global hepatitis report 2017. – Geneva: World Health Organization, 2017. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1082595/retrieve> (дата обращения: 20.06.2022).

135. Giri D., Hawton K., Senniappan S. Congenital hyperinsulinism. – P. recent updates on molecular mechanisms, diagnosis and management. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021. – 35, N 3). – P. 279-296

136. Gowhari Shabgah, A. Shedding more light on the role of Midkine in hepatocellular carcinoma: New perspectives on diagnosis and therapy / A. Gowhari Shabgah, F. Ezzatifar, S. Aravindhan, A. Olegovna Zekiy, M. Ahmadi, S. M. Gheibihayat [et al.] // *IUBMB Life.* – 2021. – Vol. 73, N 4. – P. 659–669.

137. Guedes de Sá, K. S. Intrahepatic TLR3 and IFNL3 expressions are associated with stages of fibrosis in chronic hepatitis C / K. S. Guedes de Sá, E. D. S. G. Amoras, S. R. S. D. S. Conde, M. A. F. Queiroz, I. M. V. Cayres-Vallinoto, R. Ishak [et al.] // *Viruses.* – 2021. – Vol. 13, N 6. – P. 1103.

138. Gue'ry, J. C. Sex differences in primary HIV infection: Revisiting the role of TLR7-driven type 1 IFN production by plasmacytoid dendritic cells in women / J. C. Gue'ry // *Front Immunol.* – 2021. – N 12. – P. 729233.

139. Halász, T. miR-122 negatively correlates with liver fibrosis as detected by histology and FibroScan / T. Halász, G. Horváth, G. Pár, K. Werling, A. Kiss, Z. Schaff [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, N 25. – P. 7814–7823.

140. Hamdane, N. HCV-induced epigenetic changes associated with liver cancer risk persist after sustained virologic response / N. Hamdane, F. Jühling, E. Crouchet, H. El Saghire, C. Thumann, M. A. Oudot [et al.] // *Gastroenterology.* – 2019. – Vol. 156, N 8. – P. 2313–2329.

141. Hamdy, S. Association of Toll-like receptor 3 and Toll-like receptor 9 single-nucleotide polymorphisms with hepatitis C virus persistence among Egyptians / S. Hamdy, A. M. Osman, Z. A. Zakaria, I. Galal, M. Sobhy, M. Hashem [et al.] // *Arch Virol.* – 2018. – Vol. 163, N 9. – P. 2433–2442.

142. Hamoir, C. Risk of hepatocellular carcinoma and fibrosis evolution in hepatitis C patients with severe fibrosis or cirrhosis treated with direct acting antiviral agents / C. Hamoir, Y. Horsmans, P. Stärkel, G. Dahlqvist, S. Negrin Dastis, N. Lanthier // *Acta Gastroenterol Belg.* – 2021. – Vol. 84, N 1. – P. 25–32.

143. Han, D. Liquid biopsy for infectious diseases: A focus on microbial cell-free DNA sequencing / D. Han, R. Li, J. Shi, P. Tan, R. Zhang, J. Li // *Theranostics.* – 2020. – Vol 10, N 12. – P. 5501–5513.

144. Hassanien, K. S. Association between interleukin 28B polymorphism and sustained virological response to sofosbuvir plus daclatasvir in chronic hepatitis C genotype 4 Egyptian patients / K. S. Hassanien, E. S. M. El-Sayed, R. S. Ismail, Z. M. Zakarya, G. K. Helal // *J Clin Pharm Ther.* – 2021. – Vol. 46, N 4. – P. 942–949.

145. Hemken, P. M. Validation of a novel model for the early detection of hepatocellular carcinoma / P. M. Hemken, L. J. Sokoll, X. Yang, J. Dai, D. Elliott, S. H. Gawel [et al.] // *Clin Proteomics.* – 2019. – N 16. – P. 2.

146. Hodeib, H. Serum midkine and osteopontin levels as diagnostic biomarkers of hepatocellular carcinoma / H. Hodeib, O. ELshora, A. Selim, N. M. Sabry, H. M. El-Ashry // *Electron Physician.* – 2017. – Vol. 9, N 1. – P. 3492–3498.

147. Hou, W. Association of IFNL3 rs12979860 polymorphism with HCV-related hepatocellular carcinoma susceptibility in a Chinese population / W. Hou, K. Qiao, Z. Huo, Y. Du, C. Wang, W. K. Syn // *Clin Exp Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 12. – P. 433–439.

148. Hsu, S. J. Resistance-associated substitution and ledipasvir/sofosbuvir therapy in Mongolian chronic hepatitis C patients / S. J. Hsu, S. Enkhzaya, Y. Y. Lin, T. C. Tseng, T. Khosbayar, C. H. Tsai [et al.] // *J Formos Med Assoc.* – 2020. – Vol. 119, N 3. – P. 712–719.

149. Hu, X. The JAK/STAT signaling pathway: From bench to clinic / X. Hu, J. Li, M. Fu, X. Zhao, W. Wang // *Signal Transduct Target Ther.* – 2021. – Vol. 6, N 1. – P. 402.

150. Hu, Z. The main sources of circulating cell-free DNA: Apoptosis, necrosis and active secretion / Z. Hu, H. Chen, Y. Long, P. Li, Y. Gu // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2021. – N 157. – P. 103166.

151. Innes, H. Performance of models to predict hepatocellular carcinoma risk among UK patients with cirrhosis and cured HCV infection / H. Innes, P. Jepsen, S. McDonald, J. Dillon, V. Hamill, A. Yeung [et al.] // *JHEP Rep.* – 2021. – Vol. 3, N 6. – P. 100384.

152. Ioannou, G. N. Increased risk for hepatocellular carcinoma persists up to 10 years after HCV eradication in patients with baseline cirrhosis or high FIB-4 scores / G. N. Ioannou, L. A. Beste, P. K. Green, A. G. Singal, E. B. Tapper, A. K. Waljee [et al.] // *Gastroenterology.* – 2019. – Vol. 157, N 5. – P. 1264–1278.

153. Ioannou, G. N. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma / G. N. Ioannou, P. K. Green, K. Berry // *J Hepatol.* – 2018. – N 68. – P. 32–53.

154. Isaacs, A. Virus interference. I. The interferon / A. Isaacs, J. Lindenman // *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* – 1957. – Vol. 147, N 927. – P. 258–267.

155. Izumi, N. Diagnostic and treatment algorithm of the Japanese society of hepatology: A consensus-based practice guideline / N. Izumi // *Oncology.* – 2010. – Vol. 78, Suppl. 1. – P. 78–86.

156. Jang, E. S. Diagnostic performance of alpha-fetoprotein, protein induced by vitamin K absence, osteopontin, Dickkopf-1 and its combinations for hepatocellular carcinoma / E. S. Jang, S. H. Jeong, J. W. Kim, Y. S. Choi, P. Leissner, C. Brechot // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, N 3. – P. e0151069.

157. Janjua, N. Z. The impact of SVR from direct-acting antiviral- and interferon-based treatments for HCV on hepatocellular carcinoma risk / N. Z. Janjua, S. Wong, M. Darvishian, Z. A. Butt, A. Yu, M. Binka [et al.] // *J Viral Hepat.* – 2020. – Vol. 27, N 8. – P. 781–793.

158. Jia, X. Diagnosis accuracy of serum glypican-3 in patients with hepatocellular carcinoma: A systematic review with meta-analysis / X. Jia, J. Liu, Y. Gao, Y. Huang, Z. Du // *Arch Med Res.* – 2014. – N 7. – P. 580–588.

159. Jiao, C. Clinical significance and expression of serum Golgi protein 73 in primary hepatocellular carcinoma / C. Jiao, L. Cui, J. Piao, Y. Qi, Z. Yu // *J Cancer Res Ther.* – 2018. – Vol. 14, N 6. – P. 1239–1244.

160. Jilkova, Z. M. Combination of AKT inhibitor ARQ 092 and sorafenib potentiates inhibition of tumor progression in cirrhotic rat model of hepatocellular carcinoma / Z. M. Jilkova, A. Z. Kuyucu, K. Kurma, S. T. Ahmad Pour, G. S. Roth, G. Abbadessa [et al.] // *Oncotarget.* – 2018. – Vol. 9, N 13. – P. 11145–11158.

161. Jilkova, Z. M. Predictive factors for hepatocellular carcinoma development after direct-acting antiviral treatment of HCV / Z. M. Jilkova, K. Saleem, S. Afzal, T. Decaens // *Livers.* – 2021. – N 1. – P. 313–321.

162. Jiménez-Sousa, M. Á. The myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase (MERTK) rs4374383 polymorphism predicts progression of liver fibrosis in hepatitis C virus-infected patients: A longitudinal study / M. Á. Jiménez-Sousa, A. Z. Gómez-Moreno, D. Pineda-Tenor, O. Brochado-Kith, J. J. Sánchez-Ruano, T. Artaza-Varasa [et al.] // *J Clin Med.* – 2018. – Vol. 7, N 12. – P. 473.

163. Jin, Y. Circulating microRNAs as potential diagnostic and prognostic biomarkers in hepatocellular carcinoma / Y. Jin, Y. S. Wong, B. K. P. Goh, C. Y. Chan, P. C. Cheow, P. K. H. Chow [et al.] // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 10464.

164. Jing, J. S. Association of cytokine gene polymorphisms with chronic hepatitis C virus genotype 1b infection in Chinese Han population: An observational study / J. S. Jing, Z. Q. Wang, Y. K. Jiang, X. Y. Zhang, W. M. Jiang // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99, N 38. – P. e22362.

165. Johnson, P. J. The BALAD-2 and GALAD biomarker models for hepatocellular carcinoma / P. J. Johnson // *Gastroenterol Hepatol (N Y).* – 2017. – Vol. 13, N 4. – P. 231–233.

166. Johnson, P. J. The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model based on serological biomarkers / P. J. Johnson, S. J. Pirrie, T. F. Cox, S. Berhane, M. Teng, D. Palmer [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2014. – Vol. 23, N 1. – P. 144–153.

167. Jordovic, J. IL-28B genotypes as predictors of long-term outcome in patients with hepatitis C-related severe liver injury / J. Jordovic, J. Simonovic-Babic, V. Gasic, N. Kotur, B. Zukic, S. Pavlovic [et al.] // *J Infect Dev Ctries.* – 2019. – Vol. 13, N 6. – P. 526–535.
168. Junna, Z. Serum AFU, 5'-NT and AFP as biomarkers for primary hepatocellular carcinoma diagnosis / Z. Junna, C. Gongde, X. Jinying, Z. Xiu // *Open Med (Wars).* – 2017. – N 12. – P. 354–358.
169. Kamal, A. Relation between levels of toll-like receptors 3 and 7 and clinical profile of Child-Pugh B cirrhotic patients / A. Kamal, A. Ramadan, D. Sherief, A. Hassan, N. Nosair, M. Mabrouk [et al.] // *Clin Exp Hepatol.* – 2021. – Vol. 7, N 3. – P. 293–296.
170. Kanda, T. APASL HCV guidelines of virus-eradicated patients by DAA on how to monitor HCC occurrence and HBV reactivation / T. Kanda, G. K. K. Lau, L. Wei, M. Moriyama, M. L. Yu, W. L. Chuang [et al.] // *Hepatology International.* – 2019. – Vol. 13, N 6. – P. 649–661.
171. Kanwal, F. Long-term risk of hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with direct acting antiviral agents / F. Kanwal, J. R. Kramer, S. M. Asch, Y. Cao, L. Li, H. B. El-Serag // *Hepatology.* – 2020. – Vol. 71, N 1. – P. 44–55.
172. Kashyap, P. Association of Toll-like receptor 4 with hepatitis A virus infection in Assam / P. Kashyap, M. Deka, S. Medhi, S. Dutta, K. Kashyap, N. Kumari // *Acta Virol.* – 2018. – Vol. 62, N 1. – P. 58–62.
173. Khan, I. M. A novel biomarker panel for the early detection and risk assessment of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis cancer / I. M. Khan, D. Gjuka, J. Jiao, X. Song, Y. Wang, J. Wang [et al.] // *Prev Res (Phila).* – 2021. – Vol. 14, N 6. – P. 667–674.
174. Kim, H. S. The epidemiology of hepatocellular carcinoma in the USA / H. S. Kim, H. B. El-Serag // *Curr Gastroenterol Rep.* – 2019. – Vol. 21, N 4. – P. 17.
175. Kimble, M. M. Sociodemographic and clinical characteristics of persons who experienced spontaneous hepatitis C viral clearance / M. M. Kimble, M. Javanbakht,

K. W. Chew, C. Stafylis, D. He, S. Ramirez [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 626.

176. Klebanov, N. Genetic predisposition to infectious disease / N. Klebanov // *Cureus.* – 2018. – Vol. 10, N 8. – P. e3210.

177. Koike, K. The oncogenic role of hepatitis C virus / K. Koike, T. Tsutsumi // *Recent Results Cancer Res.* – 2021. – N 217. – P. 91–105.

178. Krassenburg, L. A. P. Clinical outcomes following DAA therapy in patients with HCV-related cirrhosis depend on disease severity / L. A. P. Krassenburg, R. Maan, A. Ramji, M. P. Manns, M. Cornberg, H. Wedemeyer [et al.] // *J Hepatol.* – 2021. – Vol. 74, N 5. – P. 1053–1063.

179. Kupcinskas, J. PNPLA3 and RNF7 gene variants are associated with the risk of developing liver fibrosis and cirrhosis in an Eastern European population / J. Kupcinskas, I. Valantiene, G. Varkalaitė, R. Steponaitiene, J. Skieceviciene, J. Sumskiene [et al.] // *J Gastrointest Liver Dis.* – 2017. – Vol. 26, N 1. – P. 37–43.

180. Lagos-Quintana, M. Identification of tissue-specific microRNAs from mouse / M. Lagos-Quintana, R. Rauhut, A. Yalcin, J. Meyer, W. Lendeckel, T. Tuschl // *Curr Biol.* – 2002. – Vol. 12, N 9. – P. 735–739.

181. Lampertico, P. IL28B polymorphisms predict interferon-related hepatitis B surface antigen seroclearance in genotype D hepatitis B e antigen-negative patients with chronic hepatitis B / P. Lampertico, M. Viganò, C. Cheroni, F. Facchetti, F. Invernizzi, V. Valveri [et al.] // *Hepatology.* – 2013. – Vol. 57, N 3. – P. 890–896.

182. Lee, M. H. Human leukocyte antigen variants and risk of hepatocellular carcinoma modified by hepatitis C virus genotypes: A genome-wide association study / M. H. Lee, Y. H. Huang, H. Y. Chen, S. S. Khor, Y. H. Chang, Y. J. Lin [et al.] // *Hepatology.* – 2018. – Vol. 67, N 2. – P. 651–661.

183. Lee, R. C. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encoded small RNAs with antisense complementary to *lin-14* / R. C. Lee, R. L. Feinbaum, V. Ambros // *Cell.* – 1993. – N 75. – P. 843–854.

184. Lens, S. Simplified follow-up of patients with mild chronic hepatitis C in areas with limited access to antiviral therapy / S. Lens, F. Torres, M. Bonacci,

C. Bartres, A. Pocurull, Z. Mariño [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2019. – Vol. 51, N 6. – P. 875–881.

185. Li, J. Diagnostic accuracy of osteopontin plus alpha-fetoprotein in the hepatocellular carcinoma: A meta-analysis / J. Li, X. Chen, M. Dai, S. Huang, J. Chen, S. Dai // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 41, N 5. – P. 543–553.

186. Li, M. MicroRNA-185-5p mediates regulation of SREBP2 expression by hepatitis C virus core protein / M. Li, Q. Wang, S. A. Liu, J. Q. Zhang, W. Ju, M. Quan [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, N 15. – P. 4517–4525.

187. Li, Y. Downregulation and tumor-suppressive role of XPO5 in hepatocellular carcinoma / Y. Li, X. Wang, B. He, H. Cai, Y. Gao // *Mol Cell Biochem.* – 2016. – Vol. 415, N 1-2. – P. 197–205.

188. Li, X. Circulating tumor DNA/circulating tumor cells and the applicability in different causes induced hepatocellular carcinoma / X. Li, H. Wang, T. Li, L. Wang, X. Wu, J. Liu [et al.] // *Curr Probl Cancer.* – 2020. – Vol. 44, N 2. – P. 100516.

189. Li, Z. Predictors for the progression of hepatic cirrhosis to hepatocellular carcinoma under long-term antiviral therapy / Z. Li, Y. Hu, H. Wang, M. Wang, X. Gu, Y. Ping [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 32, N 3. – P. 447–453.

190. Liang, Y. Hepatitis C virus NS4B induces the degradation of TRIF to inhibit TLR3-mediated interferon signaling pathway / Y. Liang, X. Cao, Q. Ding, Y. Zhao, Z. He, J. Zhong // *PLoS Pathog.* – 2018. – Vol. 14, N 5. – P. e1007075.

191. Liu, C. The p.Ser267Phe variant of sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) supports HBV infection with a low efficiency / C. Liu, G. Xu, Z. Gao, Z. Zhou, G. Guo, D. Li [et al.] // *Virology.* – 2018. – N 522. – P. 168–176.

192. Liu, C. C. Hepatocyte nuclear factor-4 α P2 promoter variants are associated with the risk of metabolic syndrome and testosterone deficiency in aging Taiwanese men / C. C. Liu, Y. C. Lee, S. P. Huang, K. H. Cheng, T. J. Hsieh, T. Y. Huang [et al.] // *J Sex Med.* – 2018. – Vol. 15, N 11. – P. 1527–1536.

193. Liu, C. H. Diagnostic accuracy of SCCA and SCCA-IgM for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis / C. H. Liu, A. Gil-Gómez, J. Ampuero, M. Romero-Gómez // *Liver Int.* – 2018. – Vol. 38, N 10. – P. 1820–1831.

194. Liu, F. Efficient suppression of hepatitis C virus replication by combination treatment with miR-122 antagonism and direct-acting antivirals in cell culture systems / F. Liu, T. Shimakami, K. Murai, T. Shirasaki, M. Funaki, M. Honda [et al.] // *Sci Rep.* – 2016. – N 6. – P. 30939.
195. Liu, S. Diagnostic value of serum glypican-3 alone and in combination with AFP as an aid in the diagnosis of liver cancer / S. Liu, M. Wang, C. Zheng, Q. Zhong, Y. Shi, X. Han // *Clin Biochem.* – 2020. – N 79. – P. 54–60.
196. Liu, X. Hepatitis C virus – related hepatocellular carcinoma in the era of direct – acting antiviral agents / X. Liu, Y. Gao, J. Niu // *Hepat Mon.* – 2018. – Vol. 18, N 6. – P. e66007.
197. Liu, Y. The diagnostic role of miR-122 in drug-induced liver injury: A systematic review and meta-analysis / Y. Liu, P. Li, L. Liu, Y. Zhang // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97, N 49. – P. e13478.
198. Livak, K. J. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) method / K. J. Livak, T. D. Schmittgen // *Methods.* – 2001. – Vol. 25, N 4. – P. 402–408.
199. Llovet, J. M. Hepatocellular carcinoma / J. M. Llovet, R. K. Kelley, A. Villanueva, A. G. Singal, E. Pikarsky, S. Roayaie [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* – 2021. – Vol. 7, N 1. – P. 6.
200. Loosen, S. H. Elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor serum levels indicate poor survival following transarterial chemoembolization therapy for hepatic malignancies: An exploratory analysis / S. H. Loosen, M. Schulze-Hagen, M. Vucur // *JGH Open.* – 2021. – Vol. 5, N 3. – P. 356–363.
201. López-Grueso, M. J. Thioredoxin downregulation enhances sorafenib effects in hepatocarcinoma cells / M. J. López-Grueso, R. González, J. Muntané, J. A. Bárcena, C. A. Padilla // *Antioxidants (Basel).* – 2019. – Vol. 8, N 10. – P. 501.
202. Loureiro, D. miRNAs as potential biomarkers for viral hepatitis B and C / D. Loureiro, I. Tout, S. Narguet, S. M. Benazzouz, A. Mansouri, T. Asselah // *Viruses.* – 2020. – Vol. 12, N 12. – P. 1440

203. Lu, M. Serum biomarkers indicate long-term reduction in liver fibrosis in patients with sustained virological response to treatment for HCV infection / M. Lu, J. Li, T. Zhang, L. B. Rupp, S. Trudeau, S. D. Holmberg [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 14, N 7. – P. 1044–1055.
204. Maglione, P. J. Toll-like receptor signaling in primary immune deficiencies / P. J. Maglione, N. Simchoni, C. Cunningham-Rundles // *Ann N Y Acad Sci.* – 2015. – Vol. 1356, N 1. – P. 1–21.
205. Magri, M. C. The influence of gene-chronic hepatitis C virus infection on hepatic fibrosis and steatosis / M. C. Magri, C. Manchiero, T. V. G. Prata, A. K. D. S. Nunes, J. S. Oliveira Junior, B. P. Dantas [et al.] // *Diagn Microbiol Infect Dis.* – 2020. – Vol. 97, N 2. – P. 115025.
206. Mahmoudian-Sani, M. R. MicroRNA-122 in patients with hepatitis B and hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma / M. R. Mahmoudian-Sani, S. Asgharzade, A. Alghasi, A. Saeedi-Boroujeni, S. J. Adnani Sadati, M. T. Moradi // *J Gastrointest Oncol.* – 2019. – Vol. 10, N 4. – P. 789–796.
207. Mai, H. Fine mapping of the MHC region identifies novel variants associated with HBV-related hepatocellular carcinoma in Han Chinese / H. Mai, J. Chen, H. Chen, Z. Liu, G. Huang, J. Wang [et al.] // *J Hepatocell Carcinoma.* – 2021. – Vol. 8. – P. 951–961.
208. Majeed, S. Diagnostic accuracy of glypican-3 in differentiating hepatocellular carcinoma from metastatic liver tumours / S. Majeed, S. Mushtaq, M. Azam, N. Akhtar, M. Hussain, A. Loya // *J Pak Med Assoc.* – 2018. – Vol. 68, N 7. – P. 1029–1031.
209. Maor, Y. Genetic polymorphism of IL28B in hepatitis C-infected haemophilia patients in Israel / Y. Maor, G. Morali, D. Bashari, G. Pénaranda, J. M. Schapiro, U. Martinowitz [et al.] // *Haemophilia.* – 2013. – Vol. 19, N 1. – P. 150–156.
210. Massarweh, N. N. Epidemiology of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma / N. N. Massarweh, H. B. El-Serag // *Cancer Control.* – 2017. – Vol. 24, N 3. – P. 1073274817729245.

211. Mata, M. Impact of a patient-derived hepatitis C viral RNA genome with a mutated microRNA binding site / M. Mata, S. Neben, K. Majzoub, J. Carette, M. Ramanathan, P. A. Khavari [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2019. – Vol. 15, N 5. – P. e1007467.

212. Matsuura, K. Genome-wide association study identifies TLL1 variant associated with development of hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus infection / K. Matsuura, H. Sawai, K. Ikeo, S. Ogawa, E. Iio, M. Isogawa [et al.] // *Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 152, N 6. – P. 1383–1394.

213. Maurya, G. A study of association between regulatory polymorphism in the IL-10 gene promoter region and acute viral hepatitis, and acute liver failure / G. Maurya, R. K. Hazam, R. Ruttala, R. Karna, B. C. Das, P. Kar // *Indian J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 37, N 4. – P. 293–298.

214. McGlynn, K. A. Epidemiology of hepatocellular carcinoma / K. A. McGlynn, J. L. Petrick, H. B. El-Serag // *Hepatology.* – 2021. – N 73, Suppl. 1. – P. 4–13.

215. Mettke, F. Interferon-free therapy of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals does not change the short-term risk for de novo hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis / F. Mettke, B. Schlevogt, K. Deterding, A. Wranke, A. Smith, K. Port [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2018. – Vol. 47, N 4. – P. 516–525.

216. Miri, H. H. Correlation between IL-28 polymorphism and spontaneous clearance in HCV patients: Systematic review and meta-analysis / H. H. Miri, P. Fazeli, M. Ali-Hassanzadeh, P. Bemani, D. Kabelitz, K. Kalantar // *Arch Virol.* – 2021. – Vol. 166, N 9. – P. 2469–2478.

217. Mitchell, S. C. N-acetyltransferase: The practical consequences of polymorphic activity in man / S. C. Mitchell // *Xenobiotica.* – 2020. – Vol. 50, N 1. – P. 77–91.

218. Moldogazieva, N. T. Proteomic profiling and artificial intelligence for hepatocellular carcinoma translational medicine / N. T. Moldogazieva, I. M. Mokhosoev, S. P. Zavadskiy, A. A. Terentiev // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9, N 2. – P. 159.

219. Montalbano, M. Biology and function of glypican-3 as a candidate for early cancerous transformation of hepatocytes in hepatocellular carcinoma (review) / M. Montalbano, J. Georgiadis, A. L. Masterson, J. T. McGuire, J. Prajapati, A. Shirafkan [et al.] // *Oncol Rep.* – 2017. – Vol. 37, N 3. – P. 1291–1300.

220. Mosaad, Y. M. Association between Toll-Like receptor 3 (TLR3) rs3775290, TLR7 rs179008, TLR9 rs352140 and chronic HCV / Y. M. Mosaad, S. S. Metwally, R. E. Farag, Z. F. Lotfy, H. E. AbdelTwab // *Immunol Invest.* – 2019. – Vol. 48, N 3. – P. 321–332.

221. Motawi, T. M. K. rs2267531, a promoter SNP within glypican-3 gene in the X chromosome, is associated with hepatocellular carcinoma in Egyptians / T. M. K. Motawi, N. A. H. Sadik, D. Sabry, N. N. Shahin, S. A. Fahim // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 6868.

222. Moustafa, H. Modulation of memory B cell phenotypes and Toll-like receptor-7 in chronic hepatitis C virus infection during direct-acting antiviral interferon-free therapy: Correlation with interleukin-7 / H. Moustafa, M. Madkour, F. Hamed, S. Abouelnazar, R. A. Elwafa, M. Moaaz // *Viral Immunol.* – 2021. – Vol. 34, N 4. – P. 227–240.

223. Mun, E. J. No difference between direct-acting antivirals for hepatitis C in hepatocellular carcinoma risk / E. J. Mun, P. Green, K. Berry, G. N. Ioannou // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – Vol. 31, N 1. – P. 47–52.

224. Musaddaq, G. Circulating liver-specific micornas as a noninvasive diagnostic biomarkers of hepatic diseases in human / G. Musaddaq, N. Shahzad, M. A. Ashraf, M. I. Arshad // *Biomarkers.* – 2019. – Vol. 24, N 2. – P. 103–109.

225. Muzica, C. M. A long-term risk of hepatocellular carcinoma following direct-acting antiviral therapy in compensated liver cirrhosis induced by hepatitis C virus infection / C. M. Muzica, C. Stanciu, C. Cijevschi-Prelicean, I. Girleanu, L. Huiban, O. C. Petrea [et al.] // *Hepat Mon.* – 2021. – Vol. 21, N 6. – P. e115910.

226. Muzica, C. M. Hepatocellular carcinoma after direct-acting antiviral hepatitis C virus therapy: A debate near the end / C. M. Muzica, C. Stanciu, L. Huiban,

A. M. Singeap, C. Sfarti, S. Zenovia [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 26, N 43. – P. 6770–6781.

227. N Zekri, A. R. The possible role of Dickkopf-1, Golgi protein- 73 and Midkine as predictors of hepatocarcinogenesis: A review and an Egyptian study / A. R. N Zekri, M. El Kassas, E. S. E. Salam, R. M. Hassan, M. Mohanad, R. M. Gabr [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, N 1. – P. 5156.

228. Nagata, H. Effect of interferon-based and -free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C / H. Nagata, M. Nakagawa, Y. Asahina, A. Sato, Y. Asano, T. Tsunoda [et al.] // *J Hepatol.* – 2017. – Vol. 67, N 5. – P. 933–939.

229. Nahon, P. Human genetics of HCV infection phenotypes in the era of direct-acting antivirals / P. Nahon, A. Cobat // *Hum Genet.* – 2020. – Vol. 139, N 6-7. – P. 855–863.

230. Natarajan, Y. Risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in patients with NAFLD and normal liver enzymes / Y. Natarajan, J. R. Kramer, X. Yu, L. Li, A. P. Thrift, H. B. El-Serag [et al.] // *Hepatology.* – 2020. – Vol. 72, N 4. – P. 1242–1252.

231. Neamatallah, M. Impact of Toll-like receptors 2 (TLR2) and TLR 4 gene variations on HCV susceptibility, response to treatment and development of hepatocellular carcinoma in cirrhotic HCV patients / M. Neamatallah, M. El-Bendary, H. Elalfy, T. Besheer, M. A. El-Maksoud, D. Elhammady [et al.] // *Immunol Invest.* – 2020. – Vol. 49, N 4. – P. 462–476.

232. Negro, F. Residual risk of liver disease after hepatitis C virus eradication / F. Negro // *J Hepatol.* – 2021. – Vol. 74, N 4. – P. 952–963.

233. Nevola, R. Changes in clinical scenarios, management, and perspectives of patients with chronic hepatitis C after viral clearance by direct-acting antivirals / R. Nevola, L. Rinaldi, L. Zeni, C. Romano, A. Marrone, R. Galiero [et al.] // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – Vol. 15, N 6. – P. 643–656.

234. Nyberg, A. H. Increased cancer rates in patients with chronic hepatitis C / A. H. Nyberg, E. Sadikova, C. Cheetham, K. M. Chiang, J. X. Shi, S. Caparosa [et al.] // *Liver Int.* – 2020. – Vol. 40, N 3. – P. 685–693.

235. Ogawa, E. Short-term risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication following direct-acting anti-viral treatment / E. Ogawa, N. Furusyo, H. Nomura, K. Dohmen, N. Higashi, K. Takahashi [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2018. – Vol. 47, N 1. – P. 104–113.

236. Ogawa, E. development of hepatocellular carcinoma by patients aged 75–84 with chronic hepatitis C treated with direct-acting antivirals / E. Ogawa, H. Nomura, M. Nakamuta, N. Furusyo, E. Kajiwara, K. Dohmen [et al.] // *J Infect Dis.* – 2020. – P. jiaa359.

237. Ooka, Y. Prediction of the very early occurrence of HCC right after DAA therapy for HCV infection / Y. Ooka, M. Kanda, S. Obi, M. Nakamura, S. Ogasawara, E. Suzuki [et al.] // *Hepato Int.* – 2018. – Vol. 12, N 6. – P. 523–530.

238. Pacheco, A. G. Genetic polymorphisms of infectious diseases in case-control studies / A. G. Pacheco, M. O. Moraes // *Dis Markers.* – 2009. – Vol. 27, N 3. – P. 173–86.

239. Park, S. J. Usefulness of AFP, AFP-L3, and PIVKA-II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma / S. J. Park, J. Y. Jang, S. W. Jeong, Y. K. Cho, S. H. Lee, S. G. Kim [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – Vol. 96, N 11. – P. e5811.

240. Pascut, D. Serum miRNA are promising biomarkers for the detection of early hepatocellular carcinoma after treatment with direct-acting antivirals / D. Pascut, L. Cavalletto, M. Y. Pratama, S. Bresolin, L. Trentin, G. Basso [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2019. – 11, N 11). – P. 1773.

241. Patrão, A. S. XPO5 genetic polymorphisms in cancer risk and prognosis / A. S. Patrão, F. Dias, A. L. Teixeira, J. Maurício, R. Medeiros // *Pharmacogenomics.* – 2018. – Vol. 19, N 9. – P. 799–808.

242. Peleg, N. Liver steatosis is a major predictor of poor outcomes in chronic hepatitis C patients with sustained virological response / N. Peleg, A. Issachar,

O. Sneh Arbib, M. Cohen-Naftaly, Y. Harif, E. Oxtrud [et al.] // *J Viral Hepat.* – 2019. – Vol. 26, N 11. – P. 1257–1265.

243. Peng, C. Circulating microRNAs for the diagnosis of hepatocellular carcinoma / C. Peng, Y. Ye, Z. Wang, L. Guan, S. Bao, B. Li [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2019. – Vol. 51, N 5. – P. 621–631.

244. Peng, L. J. IL28B rs12979860 polymorphism does not influence outcomes of hepatitis B virus infection / L. J. Peng, J. S. Guo, Z. Zhang, H. Shi, J. Wang, J. Y. Wang // *Tissue Antigens.* – 2012. – Vol. 79, N 4. – P. 302–305.

245. Perez, S. Hepatitis C virus leaves an epigenetic signature post cure of infection by direct-acting antivirals / S. Perez, A. Kaspi, T. Domovitz, A. Davidovich, A. Lavi-Itzkovitz, T. Meirson [et al.] // *PLoS Genet.* – 2019. – Vol. 15, N 6. – P. e1008181.

246. Persico, M. Sustained virological response by direct antiviral agents in HCV leads to an early and significant improvement of liver fibrosis / M. Persico, V. Rosato, A. Aglitti, D. Precone, M. Corrado, A. De Luna [et al.] // *Antivir Ther.* – 2018. – Vol. 23, N 2. – P. 129–138.

247. Petrick, J. L. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012 / J. L. Petrick, A. A. Florio, A. Znaor, D. Ruggieri, M. Laversanne, C. S. Alvarez [et al.] // *Int J Cancer.* – 2020. – Vol. 147, N 2. – P. 317–330.

248. Pons, M. Non-invasive prediction of liver-related events in patients with HCV-associated compensated advanced chronic liver disease after oral antivirals / M. Pons, S. Rodríguez-Tajes, J. I. Esteban, Z. Mariño, V. Vargas, S. Lens [et al.] // *J Hepatol.* – 2020. – Vol. 72, N 3. – P. 472–480.

249. Poordad, F. Long-term safety and efficacy results in hepatitis C virus genotype 1-infected patients receiving ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin in the TOPAZ-I and TOPAZ-II trials / F. Poordad, R. E. Castro, A. Asatryan, H. Aguilar, P. Cacoub, D. Dieterich [et al.] // *J Viral Hepat.* – 2020. – N 27. – P. 497–504.

250. Pradat, P. Epidemiology and elimination of HCV-related liver disease / P. Pradat, V. Virlogeux, E. Trépo // *Viruses.* – 2018. – Vol. 10, N 10. – P. 545.

251. Prokunina-Olsson, L. IFN- λ 4 is associated with increased risk and earlier occurrence of several common infections in African children / L. Prokunina-Olsson, R. D. Morrison, A. Obajemu, A. Mahamar, S. Kim, O. Attaher // *Genes Immun.* – 2021. – Vol. 22, N 1. – P. 44–55.

252. Prokunina-Olsson, L. A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus / L. Prokunina-Olsson, B. Muchmore, W. Tang, R. M. Pfeiffer, H. Park, H. Dickensheets [et al.] // *Nat Genet.* – 2013. – Vol. 45, N 2. – P. 164–171.

253. Pugh, R. N. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices / R. N. Pugh, I. M. Murray-Lyon, J. L. Dawson, M. C. Pietroni, R. Williams // *Br J Surg.* – 1973. – Vol. 60, N 8. – P. 646–649.

254. Qian, F. Impaired Toll-like receptor 3-mediated immune responses from macrophages of patients chronically infected with hepatitis C virus / F. Qian, C. R. Bolen, C. Jing, X. Wang, W. Zheng, H. Zhao [et al.] // *Clin Vaccine Immunol.* – 2013. – Vol. 20, N 2. – P. 146–155.

255. Qin, Q. F. Combination of serum tumor markers dickkopf-1, DCP and AFP for the diagnosis of primary hepatocellular carcinoma / Q. F. Qin, J. Weng, G. X. Xu, C. M. Chen, C. K. Jia // *Asian Pac J Trop Med.* – 2017. – Vol. 10, N 4. – P. 409–413.

256. Rahimi, P. The association between interferon lambda 3 and 4 gene single-nucleotide polymorphisms and the recovery of COVID-19 patients / P. Rahimi, R. Tarharoudi, A. Rahimpour, J. M. Amroabadi, I. Ahmadi, E. Anvari [et al.] // *Virol J.* – 2021. – Vol. 18, N 1. – P. 221.

257. Rangnekar, A. S. IL-28B polymorphisms and the response to antiviral therapy in HCV genotype 2 and 3 varies by ethnicity: A meta-analysis / A. S. Rangnekar, R. J. Fontana // *J Viral Hepat.* – 2013. – Vol. 20, N 6. – P. 377–384.

258. Rauch, A. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: A genome-wide association study / A. Rauch, Z. Kutalik, P. Descombes, T. Cai, J. Di Iulio, T. Mueller [et al.] // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 138, N 4. – P. 1338–1345.

259. Rauff, B. Interferon- λ rs12979860 genotype association with liver fibrosis in chronic hepatitis C (CHC) patients in the Pakistani population / B. Rauff, A. Amar, S. A. Chudhary, S. Mahmood, G. U. N. Tayyab, R. Hanif // *Arch Virol.* – 2021. – Vol. 166, N 4. – P. 1047–1056.
260. Razavi, H. Global timing of hepatitis C virus elimination in high-income countries / H. Razavi, Y. Sanchez Gonzalez, C. Yuen, M. Cornberg // *Liver Int.* – 2020. – Vol. 40, N 3. – P. 522–529.
261. Reddy, K. R. Long-term follow-up of clinical trial patients treated for chronic HCV infection with daclatasvir-based regimens / K. R. Reddy, S. Pol, P. J Thuluvath., H. Kumada, J. Toyota, K. Chayama [et al.] // *Liver Int.* – 2018. – Vol. 38, N 5. – P. 821–833.
262. Reichl, P. Accuracy of novel diagnostic biomarkers for hepatocellular carcinoma: An update for clinicians (Review) / P. Reichl, W. Mikulits // *Oncol Rep.* – 2016. – Vol. 36, N 2. – P. 613–625.
263. Rich, N. Hepatocellular carcinoma tumour markers: Current role and expectations / N. Rich, A. G. Singal // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 28, N 5. – P. 843–853.
264. Rockey, D. C. Fibrosis regression after eradication of hepatitis C virus: From bench to bedside / D. C. Rockey, S. L. Friedman // *Gastroenterology.* – 2021. – Vol. 160, N 5. – P. 1502–1520.e1.
265. Romano A. Newly diagnosed hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C treated with DAAs: A prospective population study / A. Romano, P. Angeli, S. Piovesan, F. Noventa, G. Anastassopoulos, L. Chemello [et al.] // *J Hepatol.* – 2018. – Vol. 69, N 2. – P. 345–352.
266. Roudot-Thoraval, F. Epidemiology of hepatitis C virus infection / F. Roudot-Thoraval // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* – 2021. – N 3. – P. 101596.
267. Roy, N. IFNL4 haplotype, linkage disequilibrium and their influence on virological response to hepatitis C virus infection in Indian population / N. Roy, C. Prasad, A. Kumar, K. Mondol, K. Jain, R. Yadav [et al.] // *Virusdisease.* – 2019. – Vol. 30, N 3. – P. 344–353.

268. Russo, F. P. Hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis: Where do we stand? / F. P. Russo, A. Zanetto, E. Pinto, S. Battistella, B. Penzo, P. Burra [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, N 1. – P. 500.

269. Rybicka, M. Genetic variation in IL-10 influences the progression of hepatitis B infection / M. Rybicka, A. Woziwodzka, A. Sznarkowska, T. Romanowski, P. Stalke, M. Dręczewski [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2020. – N 96. – P. 260–265.

270. Sagnelli, E. Epidemiological and etiological variations in hepatocellular carcinoma / E. Sagnelli, M. Macera, A. Russo, N. Coppola, C. Sagnelli // *Infection.* – 2020. – Vol. 48, N 1. – P. 7–17.

271. Sánchez-Azofra, M. Hepatocellular carcinoma risk in hepatitis C stage-3 fibrosis after sustained virological response with direct-acting antivirals / M. Sánchez-Azofra, I. Fernández, M. L. García-Buey, L. Domínguez-Domínguez, C. M. Fernández-Rodríguez, A. Mancebo [et al.] // *Liver Int.* – 2021. – Vol. 41, N 12. – P. 2885–2891.

272. Sangiovanni, A. Undefined/non-malignant hepatic nodules are associated with early occurrence of HCC in DAA-treated patients with HCV-related cirrhosis / A. Sangiovanni, E. Alimenti, R. Gattai, R. Filomia, E. Parente, L. Valenti [et al.] // *J Hepatol.* – 2020. – Vol. 73, N 3. – P. 593–602.

273. Sarin, S. K. Liver diseases in the Asia-Pacific region: A Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission / Sarin S.K., Kumar M., Eslam M., George J., Al Mahtab M., Akbar S.M.F. [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 5, N 2. – P. 167–228.

274. Sartorius, K. Circulating microRNA's as a diagnostic tool for hepatocellular carcinoma in a hyper endemic HIV setting, KwaZulu-Natal, South Africa: A case control study protocol focusing on viral etiology / K. Sartorius, B. Sartorius // *BMC Cancer.* – 2017. – Vol. 17, N 1. – P. 894.

275. Schmerer, N. Long noncoding RNAs in bacterial infection / N. Schmerer, L. N. Schulte // *Wiley Interdiscip Rev RNA.* – 2021. – Vol. 12, N 6. – P. e1664.

276. Schott, E. Association of TLR7 single nucleotide polymorphisms with chronic HCV-infection and response to interferon-a-based therapy / E. Schott,

H. Witt, K. Neumann, A. Bergk, J. Halangk, V. Weich [et al.] // *J Viral Hepat.* – 2008. – Vol. 15, N 1. – P. 71–78.

277. Schwerk, J. Innate immunity in hepatitis C virus infection / J. Schwerk, A. Negash, R. Savan, M. Gale Jr. // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2021. – Vol. 11, N 2. – P. a036988.

278. Scott, N. A model of the economic benefits of global hepatitis C elimination: An investment case / N. Scott, C. Kuschel, A. Pedrana, S. Schroeder, J. Howell, A. Thompson [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 5, N 10. – P. 940–947.

279. Sedano, C. D. Interaction of host cell microRNAs with the HCV RNA genome during infection of liver cells / C. D. Sedano, P. Sarnow // *Semin Liver Dis.* – 2015. – Vol. 35, N 1. – P. 75–80.

280. Sengupta, S. Differential genotypic signatures of Toll-like receptor polymorphisms among dengue-chikungunya mono- and co-infected Eastern Indian patients / S. Sengupta, S. Mukherjee, N. Bhattacharya, A. Tripathi // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2021. – Vol. 40, N 7. – P. 1369–1381.

281. Sengupta, S. Biomarker development for hepatocellular carcinoma early detection: Current and future perspectives / S. Sengupta, N. D. Parikh // *Hepat Oncol.* – 2017. – Vol. 4, N 4. – P. 111–122.

282. Seo, S. Prevalence of spontaneous clearance of hepatitis C virus infection doubled from 1998 to 2017 / S. Seo, M. J. Silverberg, L. B. Hurley, J. Ready, V. Saxena, D. Witt [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 18, N 2. – P. 511–513.

283. Sghaier, I. TLR3 and TLR4 SNP variants in the liver disease resulting from hepatitis B virus and hepatitis C virus infection / I. Sghaier, S. Zidi, L. Mouelhi, E. Ghazoueni, E. Brochot, W. Y. Almawi [et al.] // *Br J Biomed Sci.* – 2019. – Vol. 76, N 1. – P. 35–41.

284. Shaker, M. K. Annexin A2 as a biomarker for hepatocellular carcinoma in Egyptian patients / M. K. Shaker, H. I. Abdel Fattah, G. S. Sabbour, I. F. Montasser, S. M. Abdelhakam, E. El Hadidy [et al.] // *World J Hepatol.* – 2017. – Vol. 9, N 9. – P. 469–476.

285. Shaker, M. K. Evaluation of Golgi protein 73 (GP73) as a potential biomarkers for hepatocellular carcinoma / M. K. Shaker, F. M. Attia, A. A. Hassan, M. M. Shedid, M. A. Aboelmagd, A. S. Faisal // Clin Lab. – 2020. – Vol. 66, N 8. – DOI: 10.7754/Clin.Lab.2020.190911

286. Shen, Q. Barrier to autointegration factor 1, procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 3, and splicing factor 3b subunit 4 as early-stage cancer decision markers and drivers of hepatocellular carcinoma / Q. Shen, J. W. Eun, K. Lee, H. S. Kim, H. D. Yang, S. Y. Kim [et al.] // Hepatology. – 2018. – Vol. 67, N 4. – P. 1360–1377.

287. Sheneef, A. Interleukin-10 and interferon gamma gene polymorphisms and hepatitis C virus-related liver cirrhosis risk / A. Sheneef, M. M. Esmat, A. N. Mohammad, A. A. Mahmoud, H. M. Moghazy, A. K. Noureldin // J Interferon Cytokine Res. – 2017. – Vol. 37, N 4. – P. 175–180.

288. Shi, H. Association of STAT3 and STAT4 polymorphisms with susceptibility to chronic hepatitis B virus infection and risk of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis / H. Shi, H. He, S. C. Ojha, C. Sun, J. Fu, M. Yan [et al.] // Biosci Rep. – 2019. – Vol. 39, N 6. – P. BSR20190783.

289. Shi, J. Transgelin-2 contributes to proliferation and progression of hepatocellular carcinoma via regulating Annexin A2 / J. Shi, M. Ren, X. She, Z. Zhang, Y. Zhao, Y. Han [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2020. – Vol. 523, N 3. – P. 632–638.

290. Shih, T. C. Glypican-3: A molecular marker for the detection and treatment of hepatocellular carcinoma / T. C. Shih, L. Wang, H. C. Wang, Y. Y. Wan // Liver Res. – 2020. – Vol. 4, N 4. – P. 168–172.

291. Shiha, G. GES: A validated simple score to predict the risk of HCC in patients with HCV-GT4-associated advanced liver fibrosis after oral antivirals / G. Shiha, I. Waked, R. Soliman, M. Elbasiony, A. Gomaa, N. N. H. Mikhail [et al.] // Liver Int. – 2020. – Vol. 40, N 11. – P. 2828–2833.

292. Shimizu, Y. Plasma and tumoral glypican-3 levels are correlated in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma / Y. Shimizu, S. Mizuno,

N. Fujinami, T. Suzuki, K. Saito, M. Konishi [et al.] // *Cancer Sci.* – 2020. – Vol. 111, N 2. – P. 334–342.

293. Shin, S. K. Durability of sustained virologic response and improvement of fibrosis markers after daclatasvir and asunaprevir treatment in genotype 1b hepatitis C virus-infected patients: A real life and multicenter study / S. K. Shin, J. W. Lee, H. Ra, O. S. Kwon, J. B. Shin, Y. J. Jin [et al.] // *J Korean Med Sci.* – 2019. – Vol. 34, N 41. – P. e264.

294. Shu, H. Diagnosis of AFP-negative early-stage hepatocellular carcinoma using Fuc-PON1 / H. Shu, S. Li, S. Shang, X. Qin, S. Zhang, Y. Liu // *Discov Med.* – 2017. – Vol. 23, N 126. – P. 163–168.

295. Sia, D. Liver cancer: Translating ‘-omics’ results into precision medicine for hepatocellular carcinoma / D. Sia, J. M. Llovet // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2017. – Vol. 14, N 10. – P. 571–572.

296. Simili, A. Interleukin 28 polymorphisms and hepatocellular carcinoma development after direct acting antiviral therapy for chronic hepatitis C / A. Simili, G. Mazzella, F. Ravaioli, D. Festi, M. L. Bacchi-Reggiani, A. Porro [et al.] // *J Gastrointest Liver Dis.* – 2019. – Vol. 28, N 4. – P. 449–456.

297. Simmons, O. Predictors of adequate ultrasound quality for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis / O. Simmons, D. Fetzer, T. Yokoo, J. A. Marrero, A. Yopp, Y. Kono [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2017. – Vol. 45, N 1. – P. 169–177.

298. Singal, A. Meta-analysis: Surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis / A. Singal, M. L. Volk, A. Waljee, R. Salgia, P. Higgins, M. A. Rogers [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2009. – Vol. 30, N 1. – P. 37–47.

299. Singh, A. K. Study of single nucleotide polymorphisms in endosomal Toll-like receptors-3, 7, and 9 genes in patients with Dengue: A case-control study / A. K. Singh, S. Prakash, R. Garg, P. Jain, R. Kumar, A. Jain // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13, N 5. – P. e14883.

300. Smith, K. R. Identification of improved IL28B SNPs and haplotypes for prediction of drug response in treatment of hepatitis C using massively parallel sequencing in a cross-sectional European cohort / K. R. Smith, V. Suppiah, K. O'Connor, T. Berg, M. Weltman, M. L. Abate [et al.] // *Genome Med.* – 2011. – Vol. 3, N 8. – P. 57.
301. Sonneveld, M. J. Polymorphisms near IL28B and serologic response to peginterferon in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B / M. J. Sonneveld, V. W. Wong, A. M. Woltman, G. L. Wong, Y. Cakaloglu, S. Zeuzem [et al.] // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 142, N 3. – P. 513–520.
302. Spearman, C. W. Hepatitis C / C. W. Spearman, G. M. Dusheiko, M. Hellard, M. Sonderup // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394, N 10207. – P. 1451–1466.
303. Stättermayer, A. F. Polymorphisms of interferon- λ 4 and IL28B - effects on treatment response to interferon/ribavirin in patients with chronic hepatitis C / A. F. Stättermayer, R. Strassl, A. Maieron, K. Rutter, R. Stauber, M. Strasser [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 39, N 1. – P. 104–111.
304. Suppiah, V. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy / V. Suppiah, M. Moldovan, G. Ahlenstiel, T. Berg, M. Weltman, M. L. Abate [et al.] // *Nat Genet.* – 2009. – Vol. 41, N 10. – P. 1100–1104.
305. Svensson, A. Polymorphisms in Toll-like receptor 3 confer natural resistance to human herpes simplex virus type 2 infection / A. Svensson, P. Tunbäck, I. Nordström, L. Padyukov, K. Eriksson // *J Gen Virol.* – 2012. – Vol. 93, Pt 8. – P. 1717–1724.
306. Svobodova, S. PIVKA-II as a potential new biomarker for hepatocellular carcinoma – A pilot study / S. Svobodova, M. Karlikova, O. Topolcan, L. Pecen, M. Pestova, O. Kott [et al.] // *In Vivo.* – 2018. – Vol. 32, N 6. – P. 1551–1554.
307. Świątek-Kościelna, B. Prevalence of IFNL3 rs4803217 single nucleotide polymorphism and clinical course of chronic hepatitis C / B. Świątek-Kościelna, E. Kałużna, E. Strauss, J. Nowak, I. Bereszyńska, E. Gowin [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 23, N 21. – P. 3815–3824.

308. Tag-Adeen, M. Impact of hepatitis C virus genotype-4 eradication following direct acting antivirals on liver stiffness measurement / M. Tag-Adeen, A. M. Sabra, Y. Akazawa, K. Ohnita, K. Nakao // *Hepat Med.* – 2017. – N 9. – P. 45–53.
309. Tanaka, J. Countermeasures against viral hepatitis B and C in Japan: An epidemiological point of view / J. Tanaka, T. Akita, K. Ko, Y. Miura, M. Satake // *Hepatol Res.* – 2019. – Vol. 49, N 9. – P. 990–1002.
310. Tanaka, Y. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C / Y. Tanaka, N. Nishida, M. Sugiyama, M. Kurosaki, K. Matsuura, N. Sakamoto [et al.] // *Nat Genet.* – 2009. – Vol. 41, N 10. – P. 1105–1109.
311. Tanaka, Y. HCC risk post-SVR with DAAs in East Asians: Findings from the REAL-C cohort / Y. Tanaka, E. Ogawa, C. F. Huang, H. Toyoda, D. W. Jun, C. H. Tseng [et al.] // *Hepatol Int.* – 2020. – Vol. 14, N 6. – P. 1023–1033.
312. Tahata, Y. Prediction model for hepatocellular carcinoma occurrence in patients with hepatitis C in the era of direct-acting anti-virals / Y. Tahata, R. Sakamori, R. Yamada, T. Kodama, H. Hikita, H. Hagiwara [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 54, N 10. – P. 1340–1349.
313. Tani, J. Simple scoring system for prediction of hepatocellular carcinoma occurrence after hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral treatment: All Kagawa Liver Disease Group Study / J. Tani, A. Morishita, T. Sakamoto, K. Takuma, M. Nakahara, K. Fujita [et al.] // *Oncol Lett.* – 2020. – Vol. 19, N 2. – P. 2205–2212.
314. Tarragô, A. M. Combination of genetic polymorphisms in TLR influence cytokine profile in HCV patients treated with DAAs in the State of Amazonas / A. M. Tarragô, P. V. Silva Neto, R. Ramasawmy, G. L. Pereira, D. M. Toro, L. de Amorim Xabregas [et al.] // *Cytokine.* – 2020. – N 130. – P. 155052.
315. Terrault, N. A. Hepatitis C elimination: Challenges with under-diagnosis and under-treatment / N. A. Terrault // *F1000Res.* – 2019. – N 8. – P. F1000 Faculty Rev-54.

316. Thakral, S. miR-122 is a unique molecule with great potential in diagnosis, prognosis of liver disease, and therapy both as miRNA Mimic and Antimir / S. Thakral, K. Ghoshal // *Curr Gene Ther.* – 2015. – Vol. 15, N 2. – P. 142–150.

317. Thomas, D. L. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus / D. L. Thomas, C. L. Thio, M. P. Martin, Y. Qi, D. Ge, C. O'Huigin [et al.] // *Nature.* – 2009. – Vol. 461, N 7265. – P. 798–801.

318. Thylur, R. P. Assessment of risk factors, and racial and ethnic differences in hepatocellular carcinoma / R. P. Thylur, S. K. Roy, A. Shrivastava, T. A. LaVeist, S. Shankar, R. K. Srivastava // *JGH Open.* – 2020. – Vol. 4, N 3. – P. 351–359.

319. Tojima, H. Follow-up after direct-acting antiviral treatment for chronic hepatitis C virus infection: Most patients are followed appropriately / H. Tojima, S. Kakizaki, S. Takakusagi, T. Hoshino, A. Naganuma, T. Nagashima [et al.] // *Intern Med.* – 2021. – Vol. 60, N 19. – P. 3061–3070.

320. Torres-Mena, J. E. Aldo-keto reductases as early biomarkers of hepatocellular carcinoma: A comparison between animal models and human HCC / J. E. Torres-Mena, K. N. Salazar-Villegas, R. Sánchez-Rodríguez, B. López-Gabiño, L. Del Pozo-Yauner, J. Arellanes-Robledo [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2018. – Vol. 63, N 4. – P. 934–944.

321. Toyoda, H. Staging hepatocellular carcinoma by a novel scoring system (BALAD score) based on serum markers / H. Toyoda, T. Kumada, Y. Osaki, H. Oka, F. Urano, M. Kudo [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* – 2006. – Vol. 4, N 12. – P. 1528–1536.

322. Trad, D. Known new and emerging risk factors of hepatocellular carcinoma (review) / D. Trad, N. Bibani, M. Sabbah, H. Elloumi, D. Gargouri, A. Ouakaa [et al.] // *Presse Med.* – 2017. – Vol. 46, N 11. – P. 1000–1007.

323. Tsuchiya, N. Biomarkers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma / N. Tsuchiya, Y. Sawada, I. Endo, K. Saito, Y. Uemura, T. Nakatsura // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, N 37. – P. 10573–10583.

324. van der Ree, M. H. Safety, tolerability, and antiviral effect of RG-101 in patients with chronic hepatitis C: A phase 1B, double-blind, randomised controlled

trial / M. H. van der Ree, J. M. de Vree, F. Stelma, S. Willemse, M. van der Valk, S. Rietdijk [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389, N 10070. – P. 709–717.

325. Van Hees, S. Circulating predictive and diagnostic biomarkers for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma / S. Van Hees, P. Michielsen, T. Vanwolleghem // *World J Gastroenterol*. – 2016. – Vol. 22, N 37. – P. 8271–8282.

326. Vánicsa, S. Diabetes mellitus increases the risk of hepatocellular carcinoma after direct-acting antiviral therapy: Systematic review and meta-analysis / S. Vánicsa, D. Németh, P. Hegyi, Z. Szakács, Á. Farkas, S. Kiss [et al.] // *Front Med*. – 2021. – N 8. – P. 744512.

327. Vergara, C. Multi-ancestry fine mapping of interferon lambda and the outcome of acute hepatitis C virus infection / C. Vergara, P. Duggal, C. L. Thio, A. Valencia, T. R. O'Brien, R. Latanich [et al.] // *Genes Immun*. – 2020. – Vol. 21, N 5. – P. 348–359.

328. Verna, E. C. DAA therapy and long-term hepatic function in advanced/decompensated cirrhosis: Real-world experience from HCV-TARGET cohort / E. C. Verna, G. Morelli, N. A. Terrault, A. S. Lok, J. K. Lim, A. M. Di Bisceglie [et al.] // *J Hepatol*. – 2020. – Vol. 73, N 3. – P. 540–548.

329. Villanueva, A. Medical therapies for hepatocellular carcinoma: A critical view of the evidence / A. Villanueva, V. Hernandez-Gea, J. M. Llovet // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2013. – Vol. 10, N 1. – P. 34–42.

330. Virzi, A. Profibrotic signaling and HCC risk during chronic viral hepatitis: Biomarker development / A. Virzi, V. Gonzalez-Motos, S. Tripon, T. F. Baumert, J. Lupberger // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 10, N 5. – P. 977.

331. Vogt, J. Variance component analysis of circulating miR-122 in serum from healthy human volunteers / J. Vogt, D. Sheinson, P. Katavolos, H. Irimagawa, M. Tseng, K. R. Alatsis [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, N 7. – P. e0220406.

332. Vongsuvan, R. Midkine increases diagnostic yield in AFP negative and NASH-related hepatocellular carcinoma / R. Vongsuvan, D. van Der Poorten, T. Iseli, S. I. Strasser, G. W. McCaughan, J. George // *PloS One*. – 2016. – Vol. 11, N 5. – P. e0155800.

333. Wang, H. SNP rs2596542G>A in MICA is associated with risk of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis / H. Wang, H. Cao, Z. Xu, D. Wang, Y. Zeng // *Biosci Rep.* – 2019. – Vol. 39, N 5. – P. BSR20181400.

334. Watanabe, T. Sex difference in the development of hepatocellular carcinoma after direct-acting antiviral therapy in patients with HCV infection / T. Watanabe, Y. Tokumoto, K. Joko, K. Michitaka, N. Horiike, Y. Tanaka [et al.] // *J Med Virol.* – 2020. – DOI: 10.1002/jmv.25984

335. Wei, Y. Relationships between IL-1 β , TNF- α genetic polymorphisms and HBV infection: A meta-analytical study / Y. Wei, Z. Zhao, Z. Wang, K. Zhang, Z. Tang, C. Tao // *Gene.* – 2021. – N 791. – P. 145617.

336. Wong, G. L. Liver stiffness-based optimization of hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B / G. L. Wong, H. L. Chan, C. K. Wong, C. Leung, C. Y. Chan, P. P. Ho [et al.] // *J Hepatol.* – 2014. – Vol. 60, N 2. – P. 339–345.

337. Wongjarupong, N. BALAD and BALAD-2 predict survival of hepatocellular carcinoma patients: A North American cohort study / N. Wongjarupong, G. M. Negron-Ocasio, K. C. Mara, K. Prasai, M. A. Abdallah, K. S. Ahn [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2021. – Vol. 23, N 5. – P. 762–769.

338. Wu, J. Diagnostic value of serum PIVKA-II levels for BCLC early hepatocellular carcinoma and correlation with HBV DNA / J. Wu, Z. Xiang, L. Bai, L. He, L. Tan, M. Hu [et al.] // *Cancer Biomark.* – 2018. – Vol. 23, N 2. – P. 235–242.

339. Wu, J. F. Clinical predictors of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection from children to adults / J. F. Wu, S. H. Song, C. S. Lee, H. L. Chen, Y. H. Ni, H. Y. Hsu [et al.] // *J Infect Dis.* – 2018. – Vol. 217, N 9. – P. 1408–1416.

340. Wu, K. The role of exportin-5 in microRNA biogenesis and cancer / K. Wu, J. He, W. Pu, Y. Peng // *Genomics Proteomics Bioinformatics.* – 2018. – Vol. 16, N 2. – P. 120–126.

341. Xie, Z. Polymorphisms in the Th17 cell-related RORC gene are associated with spontaneous clearance of HCV in Chinese women / Z. Xie, Y. Li, L. Long, H. Liang, W. Cai, T. Shen // *BMC Infect Dis.* – 2018. – Vol. 18, N 1. – P. 254.

342. Xu, D. Performance of serum glypican 3 in diagnosis of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis / D. Xu, C. Su, L. Sun, Y. Gao, Y. Li // *Annals Hepatol.* – 2019. – Vol. 18, N 1. – P. 58–67.

343. Xu, F. A miR-SNP of the XPO5 gene with the risk and prognosis of cancer: A meta-analysis / F. Xu, L. Jin, Z. Nie, Z. Nie, L. Chen, L. Ma [et al.] // *Int J Clin Exp Med.* – 2019. – Vol. 12, N 1. – P. 38–48.

344. Xu, P. Evaluation of a combinational use of serum microRNAs as biomarkers for liver diseases / P. Xu, A. Guo, J. Xu, J. Yao, H. Chen, F. Wang [et al.] // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 41, N 3. – P. 254–261.

345. Yang, H. I. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): Development and validation of a predictive score / H. I. Yang, M. F. Yuen, H. L. Chan, K. H. Han, P. J. Chen, D. Y. Kim [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12, N 6. – P. 568–574.

346. Yang, Y. Real life efficacy and safety of direct-acting antiviral therapy for treatment of patients infected with hepatitis C virus genotypes 1, 2 and 3 in northwest China / Y. Yang, F. P. Wu, W. J. Wang, J. J. Shi, Y. P. Li, X. Zhang [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 25, N 44. – P. 6551–6560.

347. Yim, H. J. Elimination of hepatitis C: What would be the practical approach? / H. J. Yim // *Clin Mol Hepatol.* – 2021. – Vol. 27, N 1. – P. 97–99.

348. Zaghloul, R. A. Evaluation of antiglypican-3 therapy as a promising target for amelioration of hepatic tissue damage in hepatocellular carcinoma / R. A. Zaghloul, M. M. El-Shishtawy, K. H. El Galil, M. A. Ebrahim, A. A. Metwaly, M. M. Al-Gayyar // *Eur J Pharmacol.* – 2015. – N 746. – P. 353–362.

349. Zani, A. Antiviral protection by IFITM3 in vivo / A. Zani, J. S. Yount // *Curr Clin Microbiol Rep.* – 2018. – Vol. 5, N 4. – P. 229–237.

350. Zeng, T. The DNA replication regulator MCM6: An emerging cancer biomarker and target / T. Zeng, Y. Guan, Y. K. Li, Q. Wu, X. J. Tang, X. Zeng [et al.] // *Clin Chim Acta.* – 2021. – N 517. – P. 92–98.

351. Zeng, Z. Genome-wide association study identifies new loci associated with risk of HBV infection and disease progression / Z. Zeng, H. Liu, H. Xu, H. Lu, Y. Yu, X. Xu [et al.] // *BMC Med Genomics*. – 2021. – Vol. 14, N 1. – P. 84.

352. Zhang, K. Perspectives on a combined test of multi serum biomarkers in China: Towards screening for and diagnosing hepatocellular carcinoma at an earlier stage / K. Zhang, P. Song, J. Gao, G. Li, X. Zhao, S. Zhang // *Drug Discov Ther*. – 2014. – Vol. 8, N 3. – P. 102–109.

353. Zhang, W. The applicability of ADA, AFU, and LAC in the early diagnosis and disease risk assessment of hepatitis B-associated liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma / W. Zhang, Z. Chen, C. Xue, Y. Zhang, L. Wu, J. Zhu [et al.] // *Med (Lausanne)*. – 2021. – N 8. – P. 740029.

354. Zhang, Y. Diagnostic accuracy and prognostic significance of osteopontin in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: A meta-analysis / Y. Zhang, J. Gao, Y. Bao, Y. Liu, Y. Tong, S. Jin [et al.] // *Biomarkers*. – 2022. – Vol. 27, N 1. – P. 13–21.

355. Zhang, Y. The clinical significance of microRNA-122 in predicting the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma / Y. Zhang, Y. Li, W. Jiang, Q. Li, Y. Lan // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98, N 13. – P. e14810.

356. Zhang, Y. Diagnostic accuracy of midkine for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis / Y. Zhang, J. Tang, X. Zhou, S. L. Zhu, L. Q. Li // *Mol Genet Genomic Med*. – 2020. – Vol. 8, N 2. – P. e1071.

357. Zhao, H. The role of osteopontin in the progression of solid organ tumour / H. Zhao, Q. Chen, A. Alam, J. Cui, K. C. Suen, A. P. Soo [et al.] // *Cell Death Dis*. – 2018. – Vol. 9, N 3. – P. 356.

358. Zhao, S. Identification and comparison of differentiation-related proteins in hepatocellular carcinoma tissues by proteomics / S. Zhao, G. Su, W. Yang, P. Yue, B. Bai, Y. Lin [et al.] // *Technol Cancer Res Treat*. – 2017. – Vol. 16, N 6. – P. 1092–1101.

359. Zheng, C. The emerging roles of NOD-like receptors in antiviral innate immune signaling pathways / C. Zheng // *Int J Biol Macromol*. – 2021. – Vol. 169. – P. 407–413.

360. Zheng, Y. Effects of alpha-fetoprotein on the occurrence and progression of hepatocellular carcinoma / Y. Zheng, M. Zhu, M. Li // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2020. – Vol. 146, N 10. – P. 2439–2446.

361. Zhou, F. Glypican-3: A promising biomarker for hepatocellular carcinoma diagnosis and treatment / F. Zhou, W. Shang, X. Yu, J. Tian // *Med Res Rev.* – 2018. – Vol. 38, N 2. – P. 741–767.

362. Zhou, J. M. AFP-L3 for the diagnosis of early hepatocellular carcinoma: A meta-analysis / J. M. Zhou, T. Wang, K. H. Zhang // *Medicine (Baltimore).* – 2021. – Vol. 100, N 43. – P. e27673.

363. Zhou, X. Diagnostic value of circulating miRNA-122 for hepatitis B virus and/or hepatitis C virus-associated chronic viral hepatitis / X. Zhou, S. Fang, M. Wang, A. Xiong, C. Zheng, J. Wang [et al.] // *Biosci Rep.* – 2019. – Vol. 39, N 9. – P. BSR20190900.

Патент РФ № 2756203 «Способ определения генотипа человека,
связанного с ацелированием ксенобиотиков»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2756203

**СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНОТИПА ЧЕЛОВЕКА,
СВЯЗАННОГО С АЦЕЛИРОВАНИЕМ
КСЕНОБИОТИКОВ**

Патентообладатели: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Иркутский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU), Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека" (RU)*

Авторы: *Огарков Олег Борисович (RU), Перетолчина Надежда Павловна (RU), Малов Сергей Игоревич (RU), Орлова Елизавета Андреевна (RU), Степаненко Лилия Александровна (RU), Хромова Полина Андреевна (RU)*

Заявка № **2020137412**

Приоритет изобретения **13 ноября 2020 г.**

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **28 сентября 2021 г.**

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает **13 ноября 2040 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Ивлиев



Распространенность SNP генов, участвующих в реакциях врожденного иммунитета, регуляции обмена веществ, клеточной дифференцировке и пролиферации в популяции здоровых лиц в исследуемых этнических группах

Таблица 4.1 – Распространенность SNP генов, картированных на аутосомах и участвующих в реакциях врожденного иммунитета, регуляции обмена веществ, клеточной дифференцировке и пролиферации в популяции здоровых лиц в исследуемых этнических группах

Ген, вариабельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские (n = 357), n (%)	Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты (n = 200), n (%)	Монголия, этническая группа халха-монголы (n = 311), n (%)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
		1	2	3			
<i>IFNL1</i> , rs30461	ТТ	250 (70,0)	165 (82,5)	273 (87,8)	0,00005*	0,000002	0,04
	СТ	93 (26,1)	35 (17,5)	33 (10,6)			
	СС	14 (3,9)	0 (0)	5 (1,6)			
	Т-аллель	593 (83,1)	365 (91,3)	579 (93,1)	0,0003	0,000002	> 0,05
	С-аллель	121 (16,9)	35 (8,7)	43 (6,9)			
<i>IFNL3</i> , rs12979860	СС	166 (46,5)	148 (74,0)	255 (82,0)	0,0017	0,000002	0,049
	СТ	150 (42,0)	40 (20,0)	48 (15,4)			
	ТТ	41 (11,5)	12 (6,0)	8 (2,6)			
	С-аллель	482 (67,5)	336 (84,0)	558 (89,7)	0,000002	0,000002	0,011
	Т-аллель	232 (32,5)	64 (16,0)	64 (10,3)			
<i>IFNL3</i> , rs8099917	ТТ	252 (70,6)	150 (75,0)	259 (83,3)	> 0,05	0,0032	0,046
	TG	86 (24,1)	42 (21,0)	48 (15,4)			
	GG	19 (5,3)	8 (4,0)	4 (1,3)			
	Т-аллель	590 (82,6)	342 (85,5)	566 (91,0)	> 0,05	0,000019	0,0096
	G-аллель	124 (17,4)	58 (14,5)	56 (9,0)			

Таблица 4.1 (продолжение)

Ген, варибельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские ($n = 357$), n (%)	Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты ($n = 200$), n (%)	Монголия, этническая группа халха-монголы ($n = 311$), n (%)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
		1	2	3			
<i>IFNL4</i> , rs36823481 5	ТТ/ТТ	164 (45,9)	154 (77,0)	255 (82,0)	0,00048	0,000002	0,000002
	ТТ/ ΔG	171 (47,9)	36 (18,0)	48 (15,4)			
	ΔG/ΔG	22 (6,2)	10 (5,0)	8 (2,6)			
	ТТ-аллель	499 (69,9)	344 (86,0)	558 (89,7)	0,000002	0,000002	> 0,05
	ΔG-аллель	215 (30,1)	56 (14,0)	64 (10,3)			
<i>CD209</i> , rs4804803	АА	239 (67,0)	152 (76,0)	243 (78,2)	0,0022	0,0018	> 0,05
	АG	111 (31,0)	42 (21,0)	62 (19,9)			
	GГ	7 (2,0)	6 (3,0)	6 (1,9)			
	А-аллель	589 (82,5)	346 (86,5)	548 (88,1)	> 0,05	0,0067	> 0,05
	G-аллель	125 (17,5)	54 (13,5)	74 (11,9)			
<i>TLR3</i> , rs3775291	GГ	114 (31,9)	102 (51,0)	134 (43,1)	0,0012	0,00006	0,000014
	АG	179 (50,2)	84 (42,0)	152 (48,9)			
	АА	64 (17,9)	14 (7,0)	25 (8,0)			
	G-аллель	407 (57,0)	288 (72,0)	420 (67,5)	0,00001	0,00008	> 0,05
	А-аллель	307 (43,0)	112 (28,0)	202 (32,5)			
<i>TLR3</i> , rs13126816	GГ	211 (59,1)	130 (65,0)	202 (65,0)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	АG	135 (37,8)	66 (33,0)	102 (32,8)			
	АА	11 (3,1)	4 (2,0)	7 (2,2)			
	G-аллель	557 (78,0)	326 (81,5)	506 (81,4)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	А-аллель	157 (22,0)	74 (18,5)	116 (18,6)			
<i>IFITM3</i> , rs12252	ТТ	326 (91,3)	54 (27,0)	68 (21,9)	0,000002	0,000002	0,000002
	ТC	31 (8,7)	102 (51,0)	177 (56,9)			
	CC	0 (0)	44 (22,0)	66 (21,2)			
	Т-аллель	683 (95,7)	210 (52,5)	313 (50,3)	0,000002	0,000002	> 0,05
	С-аллель	31 (4,3)	190 (47,5)	309 (49,7)			

Таблица 4.1 (продолжение)

Ген, вариабельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские ($n = 357$), n (%)	Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты ($n = 200$), n (%)	Монголия, этническая группа халха-монголы ($n = 311$), n (%)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
		1	2	3			
<i>MyD88</i> , rs6853	AA	286 (80,1)	185 (92,5)	295 (94,9)	0,000002	0,000002	> 0,05
	AG	68 (19,1)	15 (7,5)	16 (5,1)			
	GG	3 (0,8)	0 (0)	0 (0)			
	A-аллель	640 (89,6)	370 (92,5)	606 (97,4)	> 0,05	0,000002	0,0004
	G-аллель	74 (10,4)	30 (7,5)	16 (2,6)			
<i>IFIH1</i> , rs1990760	TT	114 (31,9)	116 (58,0)	201 (64,6)	0,000002	0,000002	> 0,05
	TC	186 (52,1)	68 (34,0)	90 (28,9)			
	CC	57 (16,0)	16 (8,0)	20 (6,5)			
	T-аллель	414 (60,0)	300 (75,0)	492 (79,1)	0,000002	0,000002	> 0,05
	C-аллель	300 (40,0)	100 (25,0)	130 (20,9)			
<i>HNF4α</i> , rs4812829	GG	239 (66,9)	48 (24,0)	78 (25,1)	0,000002	0,000002	> 0,05
	GA	107 (30,0)	128 (64,0)	165 (53,1)			
	AA	11 (3,1)	24 (12,0)	68 (21,8)			
	G-аллель	585 (81,9)	224 (56,0)	321 (51,6)	0,000002	0,000002	> 0,05
	A-аллель	129 (18,1)	176 (44,0)	301 (48,4)			
<i>HNF4α</i> , rs6031552	CC	243 (68,1)	140 (70,0)	243 (78,1)	> 0,05	0,0038	0,014
	CA	100 (28,0)	56 (28,0)	68 (21,9)			
	AA	14 (3,9)	4 (2,0)	0 (0)			
	C-аллель	586 (82,1)	336 (84,0)	554 (89,1)	> 0,05	0,00061	0,026
	A-аллель	128 (17,9)	64 (16,0)	68 (10,9)			
<i>TGFB2R</i> , rs4522809	TT	96 (26,9)	50 (25,0)	174 (56,0)	> 0,05	0,000002	0,000002
	TC	179 (50,1)	112 (56,0)	112 (36,0)			
	CC	82 (23,0)	38 (19,0)	25 (8,0)			
	T-аллель	371 (60,0)	212 (53,0)	460 (74,0)	> 0,05	0,000002	0,000002
	C-аллель	343 (40,0)	188 (47,0)	162 (26,0)			

Таблица 4.1 (продолжение)

Ген, варибельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские ($n = 357$), n (%)	Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты ($n = 200$), n (%)	Монголия, этническая группа халха-монголы ($n = 311$), n (%)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
		1	2	3			
<i>NAT2</i> , rs1495741	AA	184 (51,5)	48 (24,0)	56 (18,0)	0,000002	0,000002	0,004
	GA	137 (38,4)	112 (56,0)	143 (46,0)			
	GG	36 (10,1)	40 (20,0)	112 (36,0)			
	A-аллель	505 (70,7)	208 (52,0)	255 (41,0)	0,000002	0,000002	0,006
	G-аллель	209 (29,3)	192 (48,0)	367 (59,0)			
<i>XPO-5</i> , rs11077	AA	120 (33,6)	144 (72,0)	236 (75,9)	0,000002	0,000002	> 0,05
	AC	165 (46,2)	40 (20,0)	75 (24,1)			
	CC	72 (20,2)	16 (8,0)	0 (0)			
	A-аллель	405 (56,7)	328 (82,0)	547 (87,9)	0,000002	0,000002	0,013
	C-аллель	309 (43,3)	72 (18,0)	75 (12,1)			

Примечание: * – при кодоминантной модели представлена p с наибольшим показателем статистической значимости различий; полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.

Таблица 4.2 – Распространенность SNP генов, картированных на X-хромосоме, участвующих в реакциях врожденного иммунитета, регуляции обмена веществ, клеточной дифференцировке и пролиферации у представителей женского пола в исследуемых этнических группах

Ген, вариабельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские, женский пол (<i>n</i> = 357), <i>n</i> (%)	Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты, женский пол (<i>n</i> = 200), <i>n</i> (%)	Монголия, этническая группа халха- монголы, женский пол (<i>n</i> = 311), <i>n</i> (%)	<i>p</i> ₁₋₂	<i>p</i> ₁₋₃	<i>p</i> ₂₋₃
		1	2	3			
<i>TLR7</i> , rs179008	AA	146 (70,2)	68 (68,0)	177 (100)	0,03	0,0001	0,0001
	AT	35 (16,8)	28 (28,0)	0 (0)			
	TT	27 (13,0)	4 (4,0)	0 (0)			
	A-аллель	327 (78,6)	164 (82,0)	354 (100)	> 0,05	0,001	0,001
	T-аллель	89 (21,4)	36 (18,0)	0 (0)			
<i>TLR7</i> , rs179009	TT	127 (61,1)	63 (63,0)	141 (79,7)	> 0,05	0,0001	0,02
	CT	40 (19,2)	22 (22,0)	27 (15,2)			
	CC	41 (19,7)	15 (15,0)	9 (5,1)			
	T-аллель	294 (70,7)	148 (74,0)	309 (87,3)	> 0,05	0,0001	0,0001
	C-аллель	122 (29,3)	52 (26,0)	45 (12,7)			
<i>TLR8</i> , rs3764879	CC	130 (62,5)	60 (60,0)	12 (6,8)	> 0,05	0,0001	0,001
	CT	37 (17,8)	27 (27,0)	52 (29,4)			
	TT	41 (19,7)	13 (13,0)	113 (63,8)			
	C-аллель	297 (71,4)	147 (73,5)	76 (21,5)	> 0,05	0,0001	0,001
	T-аллель	119 (28,6)	53 (26,5)	278 (78,5)			
<i>TLR8</i> , rs3764880	AA	134 (64,4)	65 (65,0)	14 (7,9)	> 0,05	0,0001	0,0001
	AG	42 (20,2)	23 (23,0)	53 (29,9)			
	GG	32 (15,4)	12 (12,0)	110 (62,2)			
	A-аллель	310 (74,5)	153 (76,5)	81 (22,9)	> 0,05	0,0001	0,0001
	G-аллель	106 (25,5)	47 (23,5)	273 (77,1)			

Таблица 4.2 (продолжение)

Ген, вариабельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские, женский пол (<i>n</i> = 357), <i>n</i> (%)	Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты, женский пол (<i>n</i> = 200), <i>n</i> (%)	Монголия, этническая группа халха- монголы, женский пол (<i>n</i> = 311), <i>n</i> (%)	<i>p</i> ₁₋₂	<i>p</i> ₁₋₃	<i>p</i> ₂₋₃
		1	2	3			
<i>MECP2</i> , rs1734791	AA	145 (69,7)	64 (64,0)	12 (6,8)	> 0,05	0,0001	0,0001
	AT	32 (15,4)	20 (20,0)	53 (29,9)			
	TT	31 (14,9)	16 (16,0)	112 (63,3)			
	A-аллель	322 (77,4)	148 (74,0)	77 (21,8)	> 0,05	0,001	0,0001
	T-аллель	94 (22,6)	52 (26,0)	277 (78,2)			
<i>GPC3</i> , rs2267531	GG	83 (39,9)	47 (47,0)	90 (50,9)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	GC	83 (39,9)	37 (37,0)	59 (33,3)			
	CC	42 (20,2)	16 (16,0)	28 (15,8)			
	G-аллель	249 (59,9)	131 (65,5)	239 (67,5)	> 0,05	0,03	> 0,05
	C-аллель	167 (40,1)	69 (34,5)	115 (32,5)			
<i>ELK1</i> , rs1000619237	CC	208 (100)	100 (100)	177 (100)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	CG	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
	GG	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
	C-аллель	416 (100)	200 (100)	354 (100)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	G-аллель	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
<i>TAB3</i> , rs1000129516	GG	208 (100)	100 (100)	177 (100)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	GA	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
	AA	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
	G-аллель	416 (100)	200 (100)	354 (100)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	A-аллель	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
<i>IRAK1</i> , rs3027898	AA	147 (70,7)	69 (69,0)	14 (7,9)	> 0,05	0,0001	0,0001
	AC	37 (17,8)	19 (19,0)	44 (24,9)			
	CC	24 (11,5)	12 (12,0)	119 (67,2)			
	A-аллель	331 (79,6)	157 (78,5)	72 (20,3)	> 0,05	0,0001	0,0001
	C-аллель	85 (20,4)	43 (21,5)	282 (79,7)			

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.

Таблица 4.3 – Распространенность SNP генов, картированных на X-хромосоме, участвующих в реакциях врожденного иммунитета, регуляции обмена веществ, клеточной дифференцировке и пролиферации у представителей мужского пола в исследуемых этнических группах

Ген, вариабельный сайт	Аллель	Иркутская область, этническая группа русские (<i>n</i> = 149), <i>n</i> (%)	Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты (<i>n</i> = 100), <i>n</i> (%)	Монголия, этническая группа халха- монголы (<i>n</i> = 134), <i>n</i> (%)	<i>p</i> ₁₋₂	<i>p</i> ₁₋₃	<i>p</i> ₂₋₃
		1	2	3			
<i>TLR7</i> , rs179008	A	126 (84,6)	90 (90,0)	134 (100)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	T	23 (15,4)	10 (10,0)	0 (0)			
<i>TLR7</i> , rs179009	T	118 (79,2)	86 (86,0)	115 (85,8)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	C	31 (20,8)	14 (14,0)	19 (14,2)			
<i>TLR8</i> , rs3764879	C	104 (69,8)	72 (72,0)	30 (22,4)	> 0,05	0,001	0,001
	T	45 (30,2)	28 (28,0)	104 (77,6)			
<i>TLR8</i> , rs3764880	A	113 (75,8)	70 (70,0)	30 (22,4)	> 0,05	0,001	0,001
	G	36 (24,2)	30 (30,0)	104 (77,6)			
<i>MESP2</i> , rs1734791	A	120 (80,5)	88 (88,0)	30 (22,4)	> 0,05	0,001	0,001
	T	29 (19,5)	12 (12,0)	104 (77,6)			
<i>GPC3</i> , rs2267531	G	94 (63,1)	58 (58,0)	95 (70,9)	> 0,05	> 0,05	0,031
	C	55 (36,9)	42 (42,0)	39 (29,1)			
<i>ELK1</i> , rs1000619237	C	149 (100)	100 (100)	134 (100)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	G	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
<i>TAB3</i> , rs1000129516	G	149 (100)	100 (100)	134 (100)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	A	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
<i>IRAK1</i> , rs3027898	A	113 (75,8)	84 (84,0)	27 (20,2)	> 0,05	0,001	0,001
	C	36 (24,2)	16 (16,0)	107 (79,8)			

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.

Анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов генов
со СК HCV у представителей исследуемых этнических групп

Таблица 4.4 – Анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов генов, картированных на аутосомах, со СК HCV у представителей исследуемых этнических групп

Ген, вариабельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские		Монголия, этническая группа халха-монголы		Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты	
		СК (<i>n</i> = 70), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 238), <i>n</i> (%)	СК (<i>n</i> = 62), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 196), <i>n</i> (%)	СК (<i>n</i> = 96), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 199), <i>n</i> (%)
<i>IFNL1</i> , rs30461	ТТ	49 (70,0)*	175 (73,5)	53 (85,5)	176 (89,8)	76 (79,2)	168 (84,4)
	СТ	18 (25,7)	57 (24,0)	6 (9,7)	17 (8,7)	19 (19,8)	31 (15,6)
	СС	3 (4,3)**	6 (2,5)	3 (4,8)	3 (1,5)	1 (1,0)	0 (0)
	<i>p</i>	0,70/0,42		0,75/0,13		0,35/0,14	
	Т-аллель	116 (82,9)	407 (85,5)	112 (90,3)	369 (94,1)	171 (89,1)	367 (92,2)
	С-аллель	24 (17,1)	69 (14,5)	12 (9,7)	23 (5,9)	21 (10,9)	31 (7,8)
	<i>p</i>	0,44		0,14		0,21	
<i>IFNL3</i> , rs12979860	СС	32 (45,7)	75 (31,5)	52 (83,9)	141 (71,9)	63 (65,6)	99 (49,8)
	СТ	31 (44,3)	129 (54,2)	10 (16,1)	49 (25,0)	26 (27,1)	77 (38,7)
	ТТ	7 (10,0)	34 (14,3)	0 (0)	6 (3,1)	7 (7,3)	23 (11,5)
	<i>p</i>	0,047/0,11		0,11/0,14		0,022/0,10	
	С-аллель	95 (67,9)	279 (58,6)	114 (91,9)	331 (84,4)	152 (79,2)	275 (69,1)
	Т-аллель	45 (32,1)	197 (41,4)	10 (8,1)	61 (15,6)	40 (20,8)	123 (30,9)
	<i>p</i>	0,049		0,035		0,010	
<i>IFNL3</i> , rs8099917	ТТ	50 (71,4)	137 (57,6)	53 (85,5)	139 (70,9)	72 (75,0)	120 (60,3)
	TG	17 (24,3)	85 (35,7)	8 (12,9)	53 (27,0)	21 (21,9)	66 (33,2)
	GG	3 (4,3)	16 (6,7)	1 (1,6)	4 (2,1)	3 (3,1)	13 (6,5)
	<i>p</i>	0,053/0,29		0,021/0,71		0,028/0,13	
	Т-аллель	117 (83,6)	359 (75,4)	114 (91,9)	331 (84,4)	165 (85,9)	306 (76,9)
	G-аллель	23 (16,4)	117 (24,6)	10 (8,1)	61 (15,6)	27 (14,1)	92 (23,1)
	<i>p</i>	0,043		0,035		0,01	

Таблица 4.4 (продолжение)

Ген, вариабельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские		Монголия, этническая группа халха-монголы		Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты	
		СК (<i>n</i> = 70), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 238), <i>n</i> (%)	СК (<i>n</i> = 62), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 196), <i>n</i> (%)	СК (<i>n</i> = 96), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 199), <i>n</i> (%)
<i>IFNL4</i> , rs368234815	ТТ/ТТ	32 (45,7)	74 (31,1)	52 (83,9)	141 (71,9)	63 (65,6)	99 (49,8)
	ТТ/ ΔG	33 (47,1)	141 (59,2)	10 (16,1)	49 (25,0)	26 (27,1)	78 (39,2)
	ΔG/ΔG	5 (7,2)	23 (9,7)	0 (0)	6 (3,1)	7 (7,3)	22 (11,0)
	<i>p</i>	0,031/0,19		0,11/0,14		0,019/0,13	
	ТТ-аллель	97 (69,3)	289 (60,7)	114 (91,9)	331 (84,4)	152 (79,2)	276 (69,3)
	ΔG - аллель	43 (30,7)	187 (39,3)	10 (8,1)	61 (15,6)	40 (20,8)	122 (30,7)
	<i>p</i>	0,065		0,035		0,013	
<i>CD209</i> , rs4804803	АА	42 (60,0)	146 (61,4)	52 (83,9)	162 (82,7)	72 (75,0)	147 (73,9)
	АG	26 (37,1)	85 (35,7)	8 (12,9)	31 (15,8)	22 (22,9)	46 (23,1)
	GG	2 (2,9)	7 (2,9)	2 (3,2)	3 (1,5)	2 (2,1)	6 (3,0)
	<i>p</i>	0,83/0,83		0,61/0,42		0,94/0,64	
	А-аллель	110 (78,6)	377 (79,2)	112 (90,3)	355 (90,6)	166 (86,5)	340 (85,4)
	G-аллель	30 (21,4)	99 (20,8)	12 (9,7)	37 (9,4)	26 (13,5)	58 (14,6)
	<i>p</i>	0,87		0,94		0,73	
<i>TLR3</i> , rs3775291	GG	23 (32,9)	83 (34,9)	32 (51,6)	98 (50,0)	48 (50,0)	94 (47,2)
	AG	33 (47,1)	112 (47,0)	26 (41,9)	78 (39,8)	41 (42,7)	86 (43,2)
	АА	14 (20,0)	43 (18,1)	4 (6,5)	20 (10,2)	7 (7,2)	19 (9,6)
	<i>p</i>	0,84/0,68		0,95/0,40		0,79/0,49	
	G-аллель	79 (56,4)	278 (58,4)	90 (72,6)	274 (69,9)	137 (71,4)	274 (68,8)
	А-аллель	61 (43,6)	198 (41,6)	34 (27,4)	118 (30,1)	55 (28,6)	124 (31,2)
	<i>p</i>	0,68		0,57		0,53	
<i>TLR3</i> , rs13126816	GG	52 (74,3)	117 (49,2)	45 (72,6)	110 (56,1)	70 (72,9)	115 (57,8)
	AG	16 (22,9)	109 (45,8)	15 (24,2)	77 (39,3)	24 (25,0)	75 (37,7)
	АА	2 (2,8)	12 (5,0)	2 (3,2)	9 (4,6)	2 (2,1)	9 (4,5)
	<i>p</i>	0,0003/0,19		0,024/0,44		0,02/0,19	
	G-аллель	120 (85,7)	343 (72,1)	105 (86,1)	297 (75,8)	164 (85,4)	305 (76,6)
	А-аллель	20 (14,3)	133 (27,9)	19 (13,9)	95 (24,2)	28 (14,6)	93 (23,4)
	<i>p</i>	0,001		0,037		0,013	

Таблица 4.4 (продолжение)

Ген, вариабельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские		Монголия, этническая группа халха-монголы		Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты	
		СК (<i>n</i> = 70), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 238), <i>n</i> (%)	СК (<i>n</i> = 62), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 196), <i>n</i> (%)	СК (<i>n</i> = 96), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 199), <i>n</i> (%)
<i>IFITM3</i> , rs12252	ТТ	63 (90,0)	221 (92,9)	18 (29,0)	57 (29,1)	28(29,2)	62(31,2)
	ТС	7 (10,0)	17 (7,1)	31 (50,0)	103 (52,5)	50(52,1)	101(50,7)
	СС	0 (0)	0 (0)	13 (21,0)	36 (18,4)	18(18,7)	36(18,1)
	<i>p</i>	0,43/-		0,89/0,75		0,75/0,78	
	Т-аллель	133 (95,0)	459 (96,4)	67 (54,0)	217 (55,4)	106(55,2)	225(56,5)
	С-аллель	7 (5,0)	17 (3,6)	57 (46,0)	175 (44,6)	86(44,8)	173(43,5)
	<i>p</i>	0,44		0,80		0,76	
<i>MyD88</i> , rs6853	АА	54 (77,1)	183 (76,9)	60 (96,8)	193 (98,5)	89(92,7)	178(89,5)
	АG	14 (20,0)	52 (21,8)	2 (3,2)	3 (1,5)	6(6,3)	21(10,5)
	GG	2 (2,9)	3 (1,3)	0 (0)	0 (0)	1(1,0)	0(0)
	<i>p</i>	0,79/0,37		0,40/-		0,24/0,16	
	А-аллель	122 (87,1)	418 (87,8)	122 (98,4)	389 (99,2)	184(95,8)	377(94,7)
	G-аллель	18 (12,9)	58 (12,2)	2 (1,6)	3 (0,8)	8(4,2)	21(5,3)
	<i>p</i>	0,83		0,40		0,56	
<i>IFIH1</i> , rs1990760	ТТ	22 (31,4)	67 (28,2)	40 (64,5)	127 (64,8)	54(56,3)	110(55,3)
	ТС	34 (48,6)	123 (51,7)	20 (32,3)	63 (32,1)	35(36,5)	75(37,7)
	СС	14 (20,0)	48 (20,1)	2 (3,2)	6 (3,1)	7(7,2)	14(7,0)
	<i>p</i>	0,58/0,76		0,98/0,95		0,85/0,97	
	Т-аллель	78 (55,7)	257 (54,0)	100 (80,6)	317 (80,9)	143(74,5)	295(74,1)
	С-аллель	62 (44,3)	219 (46,0)	24 (19,4)	75 (19,1)	49(25,5)	103(25,9)
	<i>p</i>	0,72		0,96		0,93	
<i>HNF4α</i> , rs4812829	GG	45 (64,3)	148 (62,2)	16 (25,8)	47 (24,0)	25(26,0)	54(27,1)
	GA	22 (31,4)	81 (34,0)	32 (51,6)	108 (55,1)	61(63,5)	127(63,8)
	AA	3 (4,3)	9 (3,8)	14 (22,6)	41 (20,9)	10(10,5)	18(9,1)
	<i>p</i>	0,70/0,89		0,69/0,99		0,90/0,69	
	G-аллель	112 (80,0)	377 (79,2)	64 (51,6)	202 (51,5)	111(57,8)	235(59,0)
	A-аллель	28 (20,0)	99 (20,8)	60 (48,4)	190 (48,5)	81(42,2)	163(41,0)
	<i>p</i>	0,84		0,99		0,78	

Таблица 4.4 (продолжение)

Ген, варибельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские		Монголия, этническая группа халха-монголы		Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты	
		СК (<i>n</i> = 70), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 238), <i>n</i> (%)	СК (<i>n</i> = 62), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 196), <i>n</i> (%)	СК (<i>n</i> = 96), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 199), <i>n</i> (%)
<i>HNF4α</i> rs6031552	СС	46 (65,7)	151 (63,5)	48 (77,4)	151 (77,0)	66 (68,8)	132 (66,3)
	СА	21 (30,0)	75 (31,5)	14 (22,6)	45 (23,0)	27 (28,1)	63 (31,7)
	АА	3 (4,3)	12 (5,0)	0 (0)	0 (0)	3 (3,1)	4 (2,0)
	<i>p</i>	0,78/0,77		0,95/–		0,57/0,60	
	С-аллель	113 (80,7)	377 (79,2)	110 (88,7)	347 (88,5)	159 (82,8)	327 (82,2)
	А-аллель	27 (19,3)	99 (20,8)	14 (11,3)	45 (11,5)	33 (17,2)	71 (17,8)
	<i>p</i>	0,70		0,96		0,85	
<i>TGFB2R</i> , rs4522809	ТТ	15 (21,4)	58 (24,4)	31 (50,0)	103 (52,5)	26 (27,1)	57 (28,6)
	ТС	35 (50,0)	120 (50,4)	24 (38,7)	76 (38,8)	52 (54,2)	102 (51,3)
	СС	20 (28,6)	60 (25,2)	7 (11,3)	17 (8,7)	18 (18,7)	40 (20,1)
	<i>p</i>	0,73/0,51		0,88/0,52		0,70/0,97	
	Т-аллель	65 (46,4)	236 (49,6)	86 (69,4)	282 (71,9)	104 (54,2)	216 (54,3)
	С-аллель	75 (53,6)	240 (50,4)	38 (30,6)	110 (28,1)	88 (45,8)	182 (45,7)
	<i>p</i>	0,51		0,58		0,98	
<i>Nat2</i> , rs1495741	АА	40 (57,1)	136 (57,1)	10 (16,1)	32 (16,3)	25 (26,0)	56 (28,1)
	GA	23 (32,9)	74 (31,1)	30 (48,4)	96 (49,0)	50 (52,1)	97 (48,7)
	GG	7 (10,0)	28 (11,8)	22 (35,5)	68 (34,7)	21 (21,9)	46 (23,2)
	<i>p</i>	0,85/0,72		1,00/0,94		0,95/0,70	
	А-аллель	103 (73,6)	346 (72,7)	50 (40,3)	160 (40,8)	100 (52,1)	209 (52,5)
	G-аллель	37 (26,4)	130 (27,3)	74 (59,7)	232 (59,2)	92 (47,9)	189 (47,5)
	<i>p</i>	0,84		0,92		0,59	
<i>XPO-5</i> , rs11077	АА	25 (35,7)	90 (37,8)	49 (79,0)	152 (77,6)	68 (70,8)	134 (67,4)
	АС	35 (50,0)	116 (48,7)	13 (21,0)	43 (21,9)	21 (21,9)	48 (24,1)
	СС	10 (14,3)	32 (13,5)	0 (0)	1 (0,5)	7 (7,3)	17 (8,5)
	<i>p</i>	0,78/0,78		0,86/0,57		0,62/0,66	
	А-аллель	85 (60,7)	296 (62,2)	111 (89,5)	347 (88,5)	157 (81,8)	316 (79,4)
	С-аллель	55 (39,3)	180 (37,8)	13 (10,5)	45 (11,5)	35 (18,2)	82 (20,6)
	<i>p</i>	0,75		0,76		0,50	

Примечание: * – во всех случаях оценка статистической значимости различий проведена в сравнении с частотой встречаемости мажорной гомозиготы; ** – при значении меньше 5 в ячейке таблицы для статистического анализа применен точный критерий Фишера

Таблица 4.5 – Анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов, картированных на X-хромосоме, со СК HCV у представителей исследуемых этнических групп женского пола

Ген, варибельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские		Монголия, этническая группа халха-монголы		Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты	
		СК (n = 34), n (%)	ХГС (n = 119), n (%)	СК (n = 34), n (%)	ХГС (n = 115), n (%)	СК (n = 48), n (%)	ХГС (n = 100), n (%)
<i>TLR7, rs179008</i>	AA	26 (76,5)	52 (43,7)	34 (100)	115 (100)	37 (77,1)	70 (70,0)
	AT	6 (17,6)	62 (52,1)	0 (0)	0 (0)	10 (20,8)	26 (26,0)
	TT	2 (5,9)	5 (4,2)	0 (0)	0 (0)	1 (2,1)	4 (4,0)
	<i>p</i>	0,003/0,00036		–		0,45/0,50	
	А-аллель	58 (85,3)	166 (69,7)	68 (100)	230 (100)	84 (87,5)	166 (83,0)
	Т-аллель	10 (14,7)	72 (30,3)	0 (0)	0 (0)	12 (12,5)	34 (17,0)
	<i>p</i>	0,011		–		0,32	
<i>TLR7, rs179009</i>	TT	21 (61,8)	80 (67,2)	28 (82,3)	95 (82,6)	31 (64,6)	65 (65,0)
	CT	6 (17,6)	19 (16,0)	4 (11,8)	15 (13,0)	10 (20,8)	21 (21,0)
	CC	7 (20,6)	20 (16,8)	2 (5,9)	5 (4,4)	7 (14,6)	14 (14,0)
	<i>p</i>	0,73/0,57		0,87/0,72		0,99/0,93	
	Т-аллель	48 (70,6)	179 (75,2)	60 (88,2)	205 (89,1)	72 (75,0)	151 (75,5)
	С-аллель	20 (29,4)	59 (24,8)	8 (11,8)	25 (10,9)	24 (25,0)	49 (24,5)
	<i>p</i>	0,44		0,84		0,93	
<i>TLR8, rs3764879</i>	CC	22 (64,6)	80 (67,2)	4 (11,8)	12 (10,5)	33 (68,7)	69 (69,0)
	CT	6 (17,7)	20 (16,8)	10 (29,4)	35 (30,4)	12 (25,0)	25 (25,0)
	TT	6 (17,7)	19 (16,0)	20 (58,8)	68 (59,1)	3 (6,3)	6 (6,0)
	<i>p</i>	0,87/0,79		0,82/0,84		0,99/0,95	
	С-аллель	50 (73,5)	180 (75,6)	18 (26,5)	59 (25,7)	78 (81,3)	163 (81,5)
	Т-аллель	18 (26,5)	58 (24,4)	50 (73,5)	171 (74,3)	18 (18,7)	37 (18,5)
	<i>p</i>	0,72		0,89		0,96	
<i>TLR8, rs3764880</i>	AA	22 (64,7)	82 (68,9)	4 (11,8)	8 (7,0)	33 (68,7)	64 (64,0)
	AG	7 (20,6)	18 (15,1)	10 (29,4)	34 (29,5)	9 (18,8)	19 (19,0)
	GG	5 (14,7)	19 (16,0)	20 (58,8)	73 (63,5)	6 (12,5)	17 (17,0)
	<i>p</i>	0,46/0,97		0,45/0,36		0,85/0,47	
	А-аллель	51 (75,0)	182 (76,5)	18 (26,5)	50 (21,7)	75 (78,1)	147 (74,0)
	Г-аллель	17 (25,0)	56 (23,5)	50 (73,5)	180 (78,3)	21 (21,9)	53 (26,5)
	<i>p</i>	0,80		0,41		0,40	

Таблица 4.5 (продолжение)

Ген, вариабельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские		Монголия, этническая группа халха-монголы		Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты	
		СК (<i>n</i> = 34), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 119), <i>n</i> (%)	СК (<i>n</i> = 34), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 115), <i>n</i> (%)	СК (<i>n</i> = 48), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 100), <i>n</i> (%)
<i>MESP2</i> , <i>rs1734791</i>	AA	24 (70,6)	86 (72,2)	3 (8,8)	8 (7,0)	29 (60,4)	65 (65,0)
	AT	4 (11,8)	14 (11,8)	10 (29,4)	33 (28,7)	12 (25,0)	22 (22,0)
	TT	6 (17,6)	19 (16,0)	21 (61,7)	74 (64,3)	7 (14,6)	13 (13,0)
	<i>p</i>	0,97/0,81		0,78/0,70		0,63/0,72	
	A-аллель	52 (76,5)	186 (78,2)	16 (23,5)	49 (21,3)	70 (72,9)	152 (76,0)
	T-аллель	16 (23,5)	52 (21,8)	52 (76,5)	181 (78,7)	26 (27,1)	48 (24,0)
	<i>p</i>	0,77		0,70		0,57	
<i>GPC3</i> , <i>rs2267531</i>	GG	14 (41,2)	50 (42,0)	19 (55,9)	60 (52,2)	23 (47,9)	46 (46,0)
	GC	13 (38,2)	48 (40,4)	10 (29,4)	36 (31,3)	14 (29,2)	31 (31,0)
	CC	7 (20,6)	21 (17,6)	5 (14,7)	19 (16,5)	11 (22,9)	23 (23,0)
	<i>p</i>	0,94/0,74		0,77/0,74		0,80/0,92	
	G-аллель	41 (60,3)	148 (62,2)	48 (70,6)	156 (67,8)	60 (62,5)	123 (61,5)
	C-аллель	27 (39,7)	90 (37,8)	20 (29,4)	74 (32,2)	36 (37,5)	77 (38,5)
	<i>p</i>	0,78		0,67		0,87	
<i>ELK1</i> , <i>rs1000619237</i>	CC	34 (100)	119 (100)	34 (100)	115 (100)	48 (100)	100 (100)
	CG	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	GG	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<i>p</i>	1,0		1,0		1,0	
	C-аллель	68 (100)	238 (100)	68 (100)	230 (100)	96 (100)	100 (100)
	G-аллель	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<i>p</i>	1,0		1,0		1,0	
<i>TAB3</i> , <i>rs1000129516</i>	GG	34 (100)	119 (100)	34 (100)	115 (100)	48 (100)	100 (100)
	GA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	AA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<i>p</i>	1,0		1,0		1,0	
	G-аллель	68 (100)	238 (100)	68 (100)	230 (100)	96 (100)	100 (100)
	A-аллель	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<i>p</i>	1,0		1,0		1,0	
<i>IRAK1</i> , <i>rs3027898</i>	AA	24 (70,6)	83 (69,8)	2 (5,9)	8 (7,0)	32 (66,7)	69 (69,0)
	AC	6 (17,6)	18 (15,1)	9 (26,5)	31 (27,0)	11 (22,9)	20 (20,0)
	CC	4 (11,8)	18 (15,1)	23 (67,6)	76 (66,0)	5 (10,4)	11 (11,0)
	<i>p</i>	0,79/0,66		0,86/0,82		0,69/0,97	
	A-аллель	54 (79,4)	184 (77,3)	13 (19,1)	47 (20,4)	75 (78,1)	158 (79,0)
	C-аллель	14 (20,6)	54 (22,7)	55 (80,9)	183 (79,6)	21 (21,9)	42 (21,0)
	<i>p</i>	0,71		0,81		0,86	

Таблица 4.6 – Анализ ассоциаций аллелей однонуклеотидных полиморфизмов генов, картированных на X-хромосоме, со СК HCV у представителей исследуемых этнических групп мужского пола

Ген, вариабельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские		Монголия, этническая группа халха-монголы		Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты	
		СК (<i>n</i> = 36), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 119), <i>n</i> (%)	СК (<i>n</i> = 28), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 81), <i>n</i> (%)	СК (<i>n</i> = 48), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 99), <i>n</i> (%)
<i>TLR7</i> , rs179008	A	28 (77,8)	89 (74,8)	28 (100)	81 (100)	35 (72,9)	84 (84,8)
	T	8 (22,2)	30 (25,2)	0 (0)	0 (0)	13 (27,1)	15 (15,2)
	<i>p</i>	0,72		–		0,084	
<i>TLR7</i> , rs179009	T	26 (72,2)	94 (79)	25 (89,3)	72 (88,9)	40 (83,4)	77 (77,8)
	C	10 (27,8)	25 (21)	3 (10,7)	9 (11,1)	8 (16,6)	22 (22,2)
	<i>p</i>	0,39		0,95		0,43	
<i>TLR8</i> , rs3764879	C	23 (63,9)	79 (66,4)	7 (25,0)	20 (24,7)	36 (75,0)	82 (82,8)
	T	13 (36,1)	40 (33,6)	21 (75,0)	61 (75,3)	12 (25,0)	17 (17,2)
	<i>p</i>	0,78		0,97		0,26	
<i>TLR8</i> , rs3764880	A	26 (72,2)	90 (75,6)	6 (21,4)	16 (19,8)	35 (72,9)	75 (75,8)
	G	10 (27,8)	29 (24,4)	22 (78,6)	65 (80,2)	13 (27,1)	24 (24,2)
	<i>p</i>	0,68		0,84		0,71	
<i>MECP2</i> , rs1734791	A	27 (75,0)	92 (77,3)	7 (25,0)	17 (21,0)	37 (77,1)	78 (78,8)
	T	9 (25,0)	27 (22,7)	21 (75,0)	64 (79,0)	11 (22,9)	21 (21,2)
	<i>P</i>	0,77		0,66		0,81	
<i>GPC3</i> , rs2267531	G	21 (58,3)	72 (60,5)	19 (67,9)	56 (69,1)	27 (56,3)	60 (60,6)
	C	15 (41,7)	47 (39,5)	9 (32,1)	25 (30,9)	21 (43,7)	39 (39,4)
	<i>p</i>	0,82		0,90		0,61	
<i>ELK1</i> , rs1000619237	C	36 (100)	119 (100)	28 (100)	81 (100)	48 (100)	99 (100)
	G	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<i>p</i>	–		–		–	
<i>TAB3</i> , rs1000129516	G	36 (100)	119 (100)	28 (100)	81 (100)	48 (100)	99 (100)
	A	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<i>p</i>	–		–		–	
<i>IRAK1</i> , rs3027898	A	28 (77,8)	93 (78,2)	5 (17,9)	17 (21,0)	40 (83,3)	82 (82,8)
	C	8 (22,2)	26 (21,8)	23 (82,1)	64 (79,0)	8 (16,7)	17 (17,2)
	<i>p</i>	0,96		0,72		0,94	

Анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов генов с ХГС
у представителей исследуемых этнических групп

Таблица 4.12 – Анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов генов, картированных на аутосомах, с ХГС у представителей исследуемых этнических групп

Ген, вариабельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские		Монголия, этническая группа халха-монголы		Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты	
		Здоровые (<i>n</i> = 357), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 238), <i>n</i> (%)	Здоровые (<i>n</i> = 311), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 196), <i>n</i> (%)	Здоровые (<i>n</i> = 200), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 199), <i>n</i> (%)
<i>IFNL1</i> , rs30461	ТТ	250 (70,0)	175 (73,5)	273 (87,8)	176 (89,8)	165 (82,5)	168 (84,4)
	СТ	93 (26,1)	57 (24,0)	33 (10,6)	17 (8,7)	35 (17,5)	31 (15,6)
	СС	14 (3,9)	6 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,5)	0 (0)	0 (0)
	<i>p</i>	0,50/0,32		0,47/0,92		0,61/–	
	Т-аллель	593 (83,1)	407 (85,5)	579 (93,1)	369 (94,1)	365 (91,3)	367 (92,2)
	С-аллель	121 (16,9)	69 (14,5)	43 (6,9)	23 (5,9)	35 (8,7)	31 (7,8)
	<i>p</i>	0,26		0,51		0,62	
<i>IFNL3</i> , rs12979860	СС	166 (46,5)	75 (31,5)	255 (82,0)	141 (71,9)	148 (74,0)	99 (49,8)
	СТ	150 (42,0)	129 (54,2)	48 (15,4)	49 (25,0)	40 (20,0)	77 (38,7)
	ТТ	41 (11,5)	34 (14,3)	8 (2,6)	6 (3,1)	12 (6,0)	23 (11,5)
	<i>p</i>	0,0004/0,024		0,0069/0,58		0,00001/0,0001	
	С-аллель	482 (67,5)	279 (58,6)	558 (89,7)	331 (84,4)	336 (84,0)	275 (69,1)
	Т-аллель	232 (32,5)	197 (41,4)	64 (10,3)	61 (15,6)	64 (16,0)	123 (30,9)
	<i>p</i>	0,0017		0,013		0,00001	
<i>IFNL3</i> , rs8099917	ТТ	252 (70,6)	137 (57,6)	259 (83,3)	139 (70,9)	150 (75,0)	120 (60,3)
	TG	86 (24,1)	85 (35,7)	48 (15,4)	53 (27,0)	42 (21,0)	66 (33,2)
	GG	19 (5,3)	16 (6,7)	4 (1,3)	4 (2,1)	8 (4,0)	13 (6,5)
	<i>p</i>	0,0013/0,22		0,0012/0,38		0,0034/0,12	
	Т-аллель	590 (82,6)	359 (75,4)	566 (91,0)	331 (84,4)	342 (85,5)	306 (76,9)
	G-аллель	124 (17,4)	117 (24,6)	56 (9,0)	61 (15,6)	58 (14,5)	92 (23,1)
	<i>p</i>	0,002		0,0015		0,0018	

Таблица 4.12 (продолжение)

Ген, вариабельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские		Монголия, этническая группа халха-монголы		Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты	
		Здоровые (<i>n</i> = 357), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 238), <i>n</i> (%)	Здоровые (<i>n</i> = 311), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 196), <i>n</i> (%)	Здоровые (<i>n</i> = 200), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 199), <i>n</i> (%)
<i>IFNL4</i> , rs368234815	ТТ/ТТ	164 (45,9)	74 (31,1)	255 (82,0)	141 (71,9)	154 (77,0)	99 (49,8)
	ТТ/ ΔG	171 (47,9)	141 (59,2)	48 (15,4)	49 (25,0)	36 (18,0)	78 (39,2)
	ΔG/ΔG	22 (6,2)	23 (9,7)	8 (2,6)	6 (3,1)	10 (5,0)	22 (11,0)
	<i>p</i>	0,0008/0,01		0,0069/0,58		0,00001/0,001	
	ТТ-аллель	499 (69,9)	289 (60,7)	558 (89,7)	331 (84,4)	344 (86,0)	276 (69,3)
	ΔG-аллель	215 (30,1)	187 (39,3)	64 (10,3)	61 (15,6)	56 (14,0)	122 (30,7)
	<i>p</i>	0,001		0,013		0,00001	
<i>CD209</i> , rs4804803	АА	239 (67,0)	146 (61,4)	243 (78,2)	162 (82,7)	152 (76,0)	147 (73,9)
	АG	111 (31,0)	85 (35,7)	62 (19,9)	31 (15,8)	42 (21,0)	46 (23,1)
	GG	7 (2,0)	7 (2,9)	6 (1,9)	3 (1,5)	6 (3,0)	6 (3,0)
	<i>p</i>	0,21/0,36		0,23/0,67		0,61/0,95	
	А-аллель	589 (82,5)	377 (79,2)	548 (88,1)	355 (90,6)	346 (86,5)	340 (85,4)
	G-аллель	125 (17,5)	99 (20,8)	74 (11,9)	37 (9,4)	54 (13,5)	58 (14,6)
	<i>p</i>	0,16		0,22		0,66	
<i>TLR3</i> , rs3775291	GG	114 (31,9)	83 (34,9)	134 (43,1)	98 (50,0)	102 (51,0)	94 (47,2)
	AG	179 (50,2)	112 (47,0)	152 (48,9)	78 (39,8)	84 (42,0)	86 (43,2)
	АА	64 (17,9)	43 (18,1)	25 (8,0)	20 (10,2)	14 (7,0)	19 (9,6)
	<i>p</i>	0,42/0,74		0,07/0,79		0,62/0,31	
	G-аллель	407 (57,0)	278 (58,4)	420 (67,5)	274 (69,9)	288 (72,0)	274 (68,8)
	А-аллель	307 (43,0)	198 (41,6)	202 (32,5)	118 (30,1)	112 (28,0)	124 (31,2)
	<i>p</i>	0,63		0,43		0,33	
<i>TLR3</i> , rs13126816	GG	211 (59,1)	117 (49,2)	202 (65,0)	110 (56,1)	130 (65,0)	115 (57,8)
	AG	135 (37,8)	109 (45,8)	102 (32,8)	77 (39,3)	66 (33,0)	75 (37,7)
	АА	11 (3,1)	12 (5,0)	7 (2,2)	9 (4,6)	4 (2,0)	9 (4,5)
	<i>p</i>	0,029/0,11		0,09/0,09		0,24/0,12	
	G-аллель	557 (78,0)	343 (72,1)	506 (81,4)	297 (75,8)	326 (81,5)	305 (76,6)
	А-аллель	157 (22,0)	133 (27,9)	116 (18,6)	95 (24,2)	74 (18,5)	93 (23,4)
	<i>p</i>	0,019		0,033		0,09	

Таблица 4.12 (продолжение)

Ген, вариабельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские		Монголия, этническая группа халха-монголы		Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты	
		Здоровые (<i>n</i> = 357), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 238), <i>n</i> (%)	Здоровые (<i>n</i> = 311), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 196), <i>n</i> (%)	Здоровые (<i>n</i> = 200), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 199), <i>n</i> (%)
<i>IFITM3</i> , rs12252	ТТ	326 (91,3)	221 (92,9)	68 (21,9)	57 (29,1)	54 (27,0)	62 (31,2)
	ТС	31 (8,7)	17 (7,1)	177 (56,9)	103 (52,5)	102 (51,0)	101 (50,7)
	СС	0 (0)	0 (0)	66 (21,2)	36 (18,4)	44 (22,0)	36 (18,1)
	<i>p</i>	0,50/-		0,09/0,12		0,53/0,25	
	Т-аллель	683 (95,7)	459 (96,4)	313 (50,3)	217 (55,4)	210 (52,5)	225 (56,5)
	С-аллель	31 (4,3)	17 (3,6)	309 (49,7)	175 (44,6)	190 (47,5)	173 (43,5)
	<i>p</i>	0,51		0,12		0,25	
<i>MyD88</i> , rs6853	АА	286 (80,1)	183 (76,9)	295 (94,9)	193 (98,5)	185 (92,5)	178 (89,5)
	АG	68 (19,1)	52 (21,8)	16 (5,1)	3 (1,5)	15 (7,5)	21 (10,5)
	GG	3 (0,8)	3 (1,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<i>p</i>	0,39/0,58		0,11/-		0,29/-	
	А-аллель	640 (89,6)	418 (87,8)	606 (97,4)	389 (99,2)	370 (92,5)	377 (94,7)
	G-аллель	74 (10,4)	58 (12,2)	16 (2,6)	3 (0,8)	30 (7,5)	21 (5,3)
	<i>p</i>	0,41		0,13		0,20	
<i>IFIH1</i> , rs1990760	ТТ	114 (31,9)	67 (28,2)	201 (64,6)	127 (64,8)	116 (58,0)	110 (55,3)
	ТС	186 (52,1)	123 (51,7)	90 (28,9)	63 (32,1)	68 (34,0)	75 (37,7)
	СС	57 (16,0)	48 (20,1)	20 (6,5)	6 (3,1)	16 (8,0)	14 (7,0)
	<i>p</i>	0,54/0,15		0,61/0,11		0,48/0,84	
	Т-аллель	414 (58,0)	257 (54,0)	492 (79,1)	317 (80,9)	300 (75,0)	295 (74,1)
	С-аллель	300 (42,0)	219 (46,0)	130 (20,9)	75 (19,1)	100 (25,0)	103 (25,9)
	<i>p</i>	0,17		0,50		0,78	
<i>HNF4α</i> , rs4812829	GG	239 (66,9)	148 (62,2)	78 (25,1)	47 (24,0)	48 (24,0)	54 (27,1)
	GA	107 (30,0)	81 (34,0)	165 (53,1)	108 (55,1)	128 (64,0)	127 (63,8)
	AA	11 (3,1)	9 (3,8)	68 (21,8)	41 (20,9)	24 (12,0)	18 (9,1)
	<i>p</i>	0,27/0,55		0,71/0,99		0,59/0,27	
	G-аллель	585 (81,9)	377 (79,2)	321 (51,6)	202 (51,5)	224 (56,0)	235 (59,0)
	A-аллель	129 (18,1)	99 (20,8)	301 (48,4)	190 (48,5)	176 (44,0)	163 (41,0)
	<i>p</i>	0,24		0,98		0,38	

Таблица 4.12 (продолжение)

Ген, вариабельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские		Монголия, этническая группа халха-монголы		Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты	
		Здоровые (<i>n</i> = 357), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 238), <i>n</i> (%)	Здоровые (<i>n</i> = 311), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 196), <i>n</i> (%)	Здоровые (<i>n</i> = 200), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 199), <i>n</i> (%)
<i>HNF4α</i> , rs6031552	СС	243 (68,1)	151 (63,5)	243 (78,1)	151 (77,0)	140 (70,0)	132 (66,3)
	СА	100 (28,0)	75 (31,5)	68 (21,9)	45 (23,0)	56 (28,0)	63 (31,7)
	АА	14 (3,9)	12 (5,0)	0 (0)	0 (0)	4 (2,0)	4 (2,0)
	<i>p</i>	0,31/0,43		0,77/-		0,42/0,94	
	С-аллель	586 (82,1)	377 (79,2)	554 (89,1)	347 (88,5)	336 (84,0)	327 (82,2)
	А-аллель	128 (17,9)	99 (20,8)	68 (10,9)	45 (11,5)	64 (16,0)	71 (17,8)
	<i>p</i>	0,22		0,79		0,49	
<i>TGFB2R</i> , rs4522809	ТТ	96 (26,9)	58 (24,4)	174 (56,0)	103 (52,5)	50 (25,0)	57 (28,6)
	ТС	179 (50,1)	120 (50,4)	112 (36,0)	76 (38,8)	112 (56,0)	102 (51,3)
	СС	82 (23,0)	60 (25,2)	25 (8,0)	17 (8,7)	38 (19,0)	40 (20,1)
	<i>p</i>	0,61/0,42		0,48/0,68		0,34/0,79	
	Т-аллель	371 (52,0)	236 (49,6)	460 (74,0)	282 (71,9)	212 (53,0)	216 (54,3)
	С-аллель	343 (48,0)	240 (50,4)	162 (26,0)	110 (28,1)	188 (47,0)	182 (45,7)
	<i>p</i>	0,42		0,48		0,72	
<i>NAT2</i> , rs1495741	АА	184 (51,5)	136 (57,1)	56 (18,0)	32 (16,3)	48 (24,0)	56 (28,1)
	GA	137 (38,4)	74 (31,1)	143 (46,0)	96 (49,0)	112 (56,0)	97 (48,7)
	GG	36 (10,1)	28 (11,8)	112 (36,0)	68 (34,7)	40 (20,0)	46 (23,2)
	<i>p</i>	0,09/0,85		0,53/0,82		0,96/0,27	
	А-аллель	505 (70,7)	346 (72,7)	255 (41,0)	160 (40,8)	208 (52,0)	209 (52,5)
	G-аллель	209 (29,3)	130 (27,3)	367 (59,0)	232 (59,2)	192 (48,0)	189 (47,5)
	<i>p</i>	0,46		0,95		0,12	
<i>XPO5</i> , rs11077	АА	120 (33,6)	90 (37,8)	236 (75,9)	152 (77,6)	144 (72,0)	134 (67,4)
	АС	165 (46,2)	116 (48,7)	75 (24,1)	43 (21,9)	40 (20,0)	48 (24,1)
	СС	72 (20,2)	32 (13,5)	0 (0)	1 (0,5)	16 (8,0)	17 (8,5)
	<i>p</i>	0,73/0,038		0,59/0,21		0,30/0,72	
	А-аллель	405 (56,7)	296 (62,2)	547 (87,9)	347 (88,5)	328 (82,0)	316 (79,4)
	С-аллель	309 (43,3)	180 (37,8)	75 (12,1)	45 (11,5)	72 (18,0)	82 (20,6)
	<i>p</i>	0,06		0,78		0,35	

Таблица 4.13 – Анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов генов, картированных на X-хромосоме, с ХГС у представителей женского пола в исследуемых этнических группах

Ген, варибельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские		Монголия, этническая группа халха-монголы		Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты	
		Здоровые (n = 208), n (%)	ХГС (n = 119), n (%)	Здоровые (n = 177), n (%)	ХГС (n = 115), n (%)	Здоровые (n = 100), n (%)	ХГС (n = 100), n (%)
TLR7, rs179008	AA	146 (70,2)	52 (43,7)	177 (100)	115 (100)	68 (68,0)	70 (70,0)
	AT	35 (16,8)	62 (52,1)	0 (0)	0 (0)	28 (28,0)	26 (26,0)
	TT	27 (13,0)	5 (4,2)	0 (0)	0 (0)	4 (4,0)	4 (4,0)
	<i>p</i>	0,0001/0,2		--		0,75/0,97	
	A-аллель	327 (78,6)	166 (69,7)	354 (100)	230 (100)	164 (82,0)	166 (83,0)
	C-аллель	89 (21,4)	72 (30,3)	0 (0)	0 (0)	36 (18,0)	34 (17,0)
	<i>p</i>	0,01		-		0,79	
TLR7, rs179009	TT	127 (61,1)	80 (67,2)	141 (79,7)	95 (82,6)	63 (63,0)	65 (65,0)
	CT	40 (19,2)	19 (16,0)	27 (15,2)	15 (13,0)	22 (22,0)	21 (21,0)
	CC	41 (19,7)	20 (16,8)	9 (5,1)	5 (4,4)	15 (15,0)	14 (14,0)
	<i>p</i>	0,37/0,41		0,58/0,74		0,83/0,81	
	T-аллель	294 (70,7)	179 (75,2)	309 (87,3)	205 (89,1)	148 (74,0)	151 (75,5)
	C-аллель	122 (29,3)	59 (24,8)	45 (12,7)	25 (10,9)	52 (26,0)	49 (24,5)
	<i>p</i>	0,21		0,50		0,73	
TLR8, rs3764879	CC	130 (62,5)	80 (67,2)	12 (6,8)	12 (10,5)	60 (60,0)	69 (69,0)
	CT	37 (17,8)	20 (16,8)	52 (29,4)	35 (30,4)	27 (27,0)	25 (25,0)
	TT	41 (19,7)	19 (16,0)	113 (63,8)	68 (59,1)	13 (13,0)	6 (6,0)
	<i>p</i>	0,68/0,36		0,39/0,24		0,51/0,08	
	C-аллель	297 (71,4)	180 (75,6)	76 (21,5)	59 (25,7)	147 (73,5)	163 (81,5)
	T-аллель	119 (28,6)	58 (24,4)	278 (78,5)	171 (74,3)	53 (26,5)	37 (18,5)
	<i>p</i>	0,24		0,24		0,06	
TLR8, rs3764880	AA	134 (64,4)	82 (68,9)	14 (7,9)	8 (7,0)	65 (65,0)	64 (64,0)
	AG	42 (20,2)	18 (15,1)	53 (29,9)	34 (29,5)	23 (23,0)	19 (19,0)
	GG	32 (15,4)	19 (16,0)	110 (62,2)	73 (63,5)	12 (12,0)	17 (17,0)
	<i>p</i>	0,26/0,93		0,82/0,75		0,62/0,38	
	A-аллель	310 (74,5)	182 (76,5)	81 (22,9)	50 (21,7)	153 (76,5)	147 (74,0)
	G-аллель	106 (25,5)	56 (23,5)	273 (77,1)	180 (78,3)	47 (23,5)	53 (26,5)
	<i>p</i>	0,58		0,75		0,49	

Таблица 4.13 (продолжение)

Ген, вариабельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские		Монголия, этническая группа халха-монголы		Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты	
		Здоровые (<i>n</i> = 208), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 119), <i>n</i> (%)	Здоровые (<i>n</i> = 177), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 115), <i>n</i> (%)	Здоровые (<i>n</i> = 100), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 100), <i>n</i> (%)
<i>MECP2</i> , rs1734791	AA	145 (69,7)	86 (72,2)	12 (6,8)	8 (7,0)	64 (64,0)	65 (65,0)
	AT	32 (15,4)	14 (11,8)	53 (29,9)	33 (28,7)	20 (20,0)	22 (22,0)
	TT	31 (14,9)	19 (16,0)	112 (63,3)	74 (64,3)	16 (16,0)	13 (13,0)
	<i>p</i>	0,38/0,92		0,89/0,99		0,82/0,59	
	A-аллель	322 (77,4)	186 (78,2)	77 (21,8)	49 (21,3)	148 (74,0)	152 (76,0)
	T-аллель	94 (22,6)	52 (21,8)	277 (78,2)	181 (78,7)	52 (26,0)	48 (24,0)
	<i>p</i>	0,83		0,90		0,64	
<i>GPC3</i> , rs2267531	GG	83 (39,9)	50 (42,0)	90 (50,9)	60 (52,2)	47 (47,0)	46 (46,0)
	GC	83 (39,9)	48 (40,4)	59 (33,3)	36 (31,3)	37 (37,0)	31 (31,0)
	CC	42 (20,2)	21 (17,6)	28 (15,8)	19 (16,5)	16 (16,0)	23 (23,0)
	<i>p</i>	0,87/0,56		0,74/0,96		0,63/0,32	
	G-аллель	249 (59,9)	148 (62,2)	239 (67,5)	156 (67,8)	131 (65,5)	123 (61,5)
	C-аллель	167 (40,1)	90 (37,8)	115 (32,5)	74 (32,2)	69 (34,5)	77 (38,5)
	<i>p</i>	0,56		0,94		0,41	
<i>ELK1</i> , rs1000619237	CC	208 (100)	119 (100)	177 (100)	115 (100)	100 (100)	100 (100)
	CG	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	GG	0 (0)	0 (0)	0 (0)	(0)	0 (0)	0 (0)
	<i>p</i>	–		–		–	
	C-аллель	416 (100)	238 (100)	354 (100)	230 (100)	200 (100)	100 (100)
	G-аллель	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<i>p</i>	–		–		–	
<i>TAB3</i> , rs1000129516	GG	208 (100)	119 (100)	177 (100)	115 (100)	100 (100)	100 (100)
	GA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	AA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	(0)	0 (0)	0 (0)
	<i>p</i>	–		–		–	
	G-аллель	416 (100)	238 (100)	354 (100)	230 (100)	200 (100)	100 (100)
	A-аллель	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<i>p</i>	–		–		–	
<i>IRAK1</i> , rs3027898	AA	147 (70,7)	83 (69,8)	14 (7,9)	8 (7,0)	69 (69,0)	69 (69,0)
	AC	37 (17,8)	18 (15,1)	44 (24,9)	31 (27,0)	19 (19,0)	20 (20,0)
	CC	24 (11,5)	18 (15,1)	119 (67,2)	76 (66,0)	12 (12,0)	11 (11,0)
	<i>p</i>	0,64/0,40		0,68/0,81		0,89/0,85	
	A-аллель	331 (79,6)	184 (77,3)	72 (20,3)	47 (20,4)	157 (78,5)	158 (79,0)
	C-аллель	85 (20,4)	54 (22,7)	282 (79,7)	183 (79,6)	43 (21,5)	42 (21,0)
	<i>p</i>	0,50		0,98		0,90	

Таблица 4.14 – Анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов генов, картированных на X-хромосоме, с ХГС у представителей мужского пола в исследуемых этнических группах

Ген, вариабельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские		Монголия, этническая группа халха-монголы		Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты	
		Здоровые (<i>n</i> = 149), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 119), <i>n</i> (%)	Здоровые (<i>n</i> = 134), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 81), <i>n</i> (%)	Здоровые (<i>n</i> = 100), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 99), <i>n</i> (%)
<i>TLR7</i> , rs179008	A	126(84,6)	89(74,8)	134(100)	81(100)	90(90,0)	84(84,8)
	T	23(15,4)	30(25,2)	0(0)	0(0)	10(10,0)	15(15,2)
	<i>p</i>	0,06		-		0,47	
<i>TLR7</i> , rs179009	T	118(79,2)	94(79,0)	115(85,8)	72(88,9)	86(86,0)	77(77,8)
	C	31(20,8)	25(2,01)	19(14,2)	9(11,1)	14(14,0)	22(22,2)
	<i>p</i>	0,97		0,88		0,30	
<i>TLR8</i> , rs3764879	C	104(69,8)	79(66,4)	30(22,4)	20(24,7)	72(72,0)	82(82,8)
	T	45(30,2)	40(33,6)	104(77,6)	61(75,3)	28(28,0)	17(17,2)
	<i>p</i>	0,94		0,88		0,28	
<i>TLR8</i> , rs3764880	A	113(75,8)	90(75,6)	30(22,4)	16(19,8)	70(70,0)	75(75,8)
	G	36(24,2)	29(24,4)	104(77,6)	65(80,2)	30(30,0)	24(24,2)
	<i>p</i>	0,97		0,88		0,50	
<i>MESP2</i> , rs1734791	A	120(80,5)	92(77,3)	30(22,4)	17(21,0)	88(88,0)	78(78,8)
	T	29(19,5)	27(22,7)	104(77,6)	64(79,0)	12(12,0)	21(21,2)
	<i>p</i>	0,94		0,88		0,28	
<i>GPC3</i> , rs2267531	G	94(63,1)	72(60,5)	95(70,9)	56(69,1)	58(58,0)	60(60,6)
	C	55(36,9)	47(39,5)	39(29,1)	25(30,9)	42(42,0)	39(39,4)
	<i>p</i>	0,94		0,88		0,82	
<i>ELK1</i> , rs1000619237	C	149(100)	119(100)	134(100)	81(100)	100(100)	99(100)
	G	0	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	<i>p</i>	-		-		-	
<i>TAB3</i> , rs1000129516	G	149(100)	119(100)	134(100)	81(100)	100(100)	99(100)
	A	0	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	<i>p</i>	-		-		-	
<i>IRAK1</i> , rs3027898	A	113(75,8)	93(78,2)	27(20,2)	17(21,0)	84(84,0)	82(82,8)
	C	36(24,2)	26(21,8)	107(79,8)	64(79,0)	16(16,0)	17(17,2)
	<i>p</i>	0,94		0,88		0,82	

Анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов генов с ГЦК
у представителей исследуемых этнических групп

Таблица 4.20 – Анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов генов, картированных на аутосомах, с ГЦК у представителей исследуемых этнических групп

Ген, вариабельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские		Монголия, этническая группа халха-монголы		Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты	
		ГЦК (<i>n</i> = 105), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 238), <i>n</i> (%)	ГЦК (<i>n</i> = 195), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 196), <i>n</i> (%)	ГЦК (<i>n</i> = 119), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 199), <i>n</i> (%)
<i>IFNL1</i> , rs30461	ТТ	70 (66,7)	175(73,5)	171 (87,7)	176(89,8)	93 (78,2)	168(84,4)
	СТ	32 (30,4)	57(24,0)	20 (10,3)	17(8,7)	25 (21,0)	31(15,6)
	СС	3 (2,9)	6(2,5)	4 (2,0)	3(1,5)	1 (0,8)	0(0)
	<i>p</i>	0,20/0,76		0,58/0,68		0,21/-	
	Т-аллель	172 (81,9)	407(85,5)	362 (92,8)	369(94,1)	211 (88,7)	367(92,2)
	С-аллель	38 (18,1)	69(14,5)	28 (7,2)	23(5,9)	27 (11,3)	31(7,8)
	<i>p</i>	0,23		0,46		0,13	
<i>IFNL3</i> , rs12979860	СС	36 (34,3)	75(31,5)	138 (70,8)	141(71,9)	63 (52,9)	99(49,8)
	СТ	53 (50,5)	129(54,2)	52 (26,6)	49(25,0)	45 (37,8)	77(38,7)
	ТТ	16 (15,2)	34(14,3)	5 (2,6)	6(3,1)	11 (9,3)	23(11,5)
	<i>p</i>	0,55/0,96		0,73/0,79		0,73/0,47	
	С-аллель	125 (59,5)	279(58,6)	328 (84,1)	331(84,4)	171 (71,8)	275(69,1)
	Т-аллель	85 (40,5)	197(41,4)	62 (15,9)	61(15,6)	67 (28,2)	123(30,9)
	<i>p</i>	0,82		0,90		0,46	
<i>IFNL3</i> , rs8099917	ТТ	57 (54,3)	137(57,6)	132 (67,7)	139(70,9)	71 (59,7)	120(60,3)
	TG	41 (39,0)	85(35,7)	56 (28,7)	53(27,0)	39 (32,8)	66(33,2)
	GG	7 (6,7)	16(6,7)	7 (3,6)	4(2,1)	9 (7,6)	13(6,5)
	<i>p</i>	0,55/0,92		0,64/0,33		0,99/0,73	
	Т-аллель	155 (73,8)	359(75,4)	320 (82,1)	331(84,4)	181 (76,1)	306(76,9)
	G-аллель	55 (26,2)	117(24,6)	70 (17,9)	61(15,6)	57 (23,9)	92(23,1)
	<i>p</i>	0,65		0,37		0,81	

Таблица 4.20 (продолжение)

Ген, вариабельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские		Монголия, этническая группа халха-монголы		Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты	
		ГЦК (<i>n</i> = 105), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 238), <i>n</i> (%)	ГЦК (<i>n</i> = 195), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 196), <i>n</i> (%)	ГЦК (<i>n</i> = 119), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 199), <i>n</i> (%)
<i>IFNL4</i> , rs368234815	ТТ/ТТ	35 (33,3)	74(31,1)	137 (70,3)	141(71,9)	65 (54,6)	99(49,8)
	ТТ/ΔG	55 (52,4)	141(59,2)	53 (27,1)	49(25,0)	43 (36,1)	78(39,2)
	ΔG/ΔG	15 (14,3)	23(9,7)	5 (2,6)	6(3,1)	11 (9,3)	22(11,0)
	<i>p</i>	0,46/0,41		0,64/0,80		0,48/0,50	
	ТТ-аллель	125 (59,5)	289(60,7)	327 (83,9)	331(84,4)	173 (72,7)	276(69,3)
	ΔG - аллель	85 (40,5)	187(39,3)	63 (16,1)	61(15,6)	65 (27,3)	122(30,7)
	<i>p</i>	0,77		0,82		0,37	
<i>CD209</i> , rs4804803	АА	60 (57,1)	146(61,4)	159 (81,6)	162(82,7)	81 (68,1)	147(73,9)
	АG	42 (40,0)	85(35,7)	33 (16,9)	31(15,8)	34 (28,5)	46(23,1)
	GG	3 (2,9)	7(2,9)	3 (1,5)	3(1,5)	4 (3,4)	6(3,0)
	<i>p</i>	0,45/0,95		0,77/0,98		0,27/0,77	
	А-аллель	162 (77,1)	377(79,2)	351 (90,0)	355(90,6)	196 (82,4)	340(85,4)
	G-аллель	48 (22,9)	99(20,8)	39 (10,0)	37(9,4)	42 (17,6)	58(14,6)
	<i>p</i>	0,55		0,79		0,30	
<i>TLR3</i> , rs3775291	GG	33 (31,4)	83(34,9)	103 (52,8)	98(50,0)	52 (43,7)	94(47,2)
	AG	52 (49,5)	112(47,0)	74 (38,0)	78(39,8)	57 (47,9)	86(43,2)
	AA	20 (19,1)	43(18,1)	18 (9,2)	20(10,2)	10 (8,4)	19(9,6)
	<i>p</i>	0,56/0,64		0,63/0,66		0,46/0,91	
	G-аллель	118 (56,2)	278(58,4)	280 (71,8)	274(69,9)	161 (67,6)	274(68,8)
	А-аллель	92 (43,8)	198(41,6)	110 (28,2)	118(30,1)	77 (32,4)	124(31,2)
	<i>p</i>	0,59		0,56		0,75	
<i>TLR3</i> , rs13126816	GG	52 (49,5)	117(49,2)	107 (54,9)	110(56,1)	75 (63,0)	115(57,8)
	AG	48 (45,7)	109(45,8)	78 (40,0)	77(39,3)	38 (32,0)	75(37,7)
	AA	5 (4,8)	12(5,0)	10 (5,1)	9(4,6)	6 (5,0)	9(4,5)
	<i>p</i>	0,97/0,91		0,85/0,78		0,31/0,97	
	G-аллель	152 (72,4)	343(72,1)	292 (74,9)	297(75,8)	188 (79,0)	305(76,6)
	А-аллель	58 (27,6)	133(27,9)	98 (25,1)	95(24,2)	50 (21,0)	93(23,4)
	<i>p</i>	0,93		0,77		0,49	

Таблица 4.20 (продолжение)

Ген, вариабельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские		Монголия, этническая группа халха-монголы		Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты	
		ГЦК (<i>n</i> = 105), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 238), <i>n</i> (%)	ГЦК (<i>n</i> = 195), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 196), <i>n</i> (%)	ГЦК (<i>n</i> = 119), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 199), <i>n</i> (%)
<i>IFITM3</i> , rs12252	ТТ	94 (89,5)	221(92,9)	51 (26,2)	57(29,1)	40 (33,6)	62(31,2)
	ТС	9 (8,6)	17(7,1)	110 (56,4)	103(52,5)	59 (49,6)	101(50,7)
	СС	2 (1,9)	0(0)	34 (17,4)	36(18,4)	20 (16,8)	36(18,1)
	<i>p</i>	0,61/–		0,45/0,86		0,70/0,66	
	Т-аллель	197 (93,8)	459(96,4)	212 (54,4)	217(55,4)	139 (58,4)	225(56,5)
	С-аллель	13 (6,2)	17(3,6)	178 (45,6)	175(44,6)	99 (41,6)	173(43,5)
	<i>p</i>	0,12		0,78		0,64	
<i>MyD88</i> , rs6853	АА	80 (76,2)	183(76,9)	188 (96,4)	193(98,5)	102 (85,7)	178(89,5)
	АG	22 (20,9)	52(21,8)	6 (3,1)	3(1,5)	15 (12,6)	21(10,5)
	GG	3 (2,9)	3(1,3)	1 (0,5)	0(0)	2 (1,7)	0(0)
	<i>p</i>	0,91/0,31		0,30/–		0,54/–	
	А-аллель	182 (86,7)	418(87,8)	382 (97,9)	389(99,2)	219 (92,0)	377(94,7)
	G-аллель	28 (13,3)	58(12,2)	8 (2,1)	3(0,8)	19 (8,0)	21(5,3)
	<i>p</i>	0,68		0,13		0,17	
<i>IFIH1</i> , rs1990760	ТТ	32 (30,5)	67(28,2)	131 (67,2)	127(64,8)	61 (51,3)	110(55,3)
	ТС	53 (50,5)	123(51,7)	61 (31,3)	63(32,1)	47 (39,5)	75(37,7)
	СС	20 (19,0)	48(20,1)	3 (1,5)	6(3,1)	11 (9,2)	14(7,0)
	<i>p</i>	0,70/0,69		0,77/0,30		0,62/0,42	
	Т-аллель	117 (55,7)	257(54,0)	323 (82,8)	317(80,9)	169 (71,0)	295(74,1)
	С-аллель	93 (44,3)	219(46,0)	67 (17,2)	75(19,1)	69 (29,0)	103(25,9)
	<i>p</i>	0,68		0,48		0,39	
<i>HNF4α</i> , rs4812829	GG	62 (59,0)	148(62,2)	53 (27,2)	47(24,0)	30 (25,2)	54(27,1)
	GA	40 (38,1)	81(34,0)	103 (52,8)	108(55,1)	75 (63,0)	127(63,8)
	AA	3 (2,9)	9(3,8)	39 (20,0)	41(20,9)	14 (11,8)	18(9,1)
	<i>p</i>	0,50/0,74		0,49/0,57		0,82/0,43	
	G-аллель	164 (78,1)	377(79,2)	209 (53,6)	202(51,5)	135 (56,7)	235(59,0)
	A-аллель	46 (21,9)	99(20,8)	181 (46,4)	190(48,5)	103 (43,3)	163(41,0)
	<i>p</i>	0,74		0,56		0,57	

Таблица 4.20 (продолжение)

Ген, вариабельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские		Монголия, этническая группа халха-монголы		Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты	
		ГЦК (<i>n</i> = 105), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 238), <i>n</i> (%)	ГЦК (<i>n</i> = 195), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 196), <i>n</i> (%)	ГЦК (<i>n</i> = 119), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 199), <i>n</i> (%)
<i>HNF4a</i> , rs6031552	CC	65 (61,9)	151(63,5)	148 (75,9)	151(77,0)	73 (61,3)	132(66,3)
	CA	36 (34,3)	75(31,5)	45 (23,1)	45(23,0)	42 (35,3)	63(31,7)
	AA	4 (3,8)	12(5,0)	2 (1,0)	0(0)	4 (3,4)	4(2,0)
	<i>p</i>	0,66/0,66		0,93/–		0,45/0,41	
	С-аллель	166 (79,1)	377(79,2)	341 (87,4)	347(88,5)	188 (79,0)	327(82,2)
	А-аллель	44 (20,9)	99(20,8)	49 (12,6)	45(11,5)	50 (21,0)	71(17,8)
	<i>p</i>	0,96		0,64		0,32	
<i>TGFB2R</i> , rs4522809	TT	24 (22,9)	58(24,4)	106 (54,4)	103(52,5)	29 (24,4)	57(28,6)
	TC	50 (47,6)	120(50,4)	69 (35,3)	76(38,8)	72 (60,5)	102(51,3)
	CC	31 (29,5)	60(25,2)	20 (10,3)	17(8,7)	18 (15,1)	40(20,1)
	<i>p</i>	0,98/0,49		0,56/0,71		0,23/0,74	
	Т-аллель	98 (46,7)	236(49,6)	281 (72,1)	282(71,9)	130 (54,6)	216(54,3)
	С-аллель	112 (53,3)	240(50,4)	109 (27,9)	110(28,1)	108 (45,4)	182(45,7)
	<i>p</i>	0,48		0,97		0,93	
<i>NAT2</i> , rs1495741	AA	56 (53,3)	136(57,1)	40 (20,5)	32(16,3)	37 (31,1)	56(28,1)
	GA	38 (36,2)	74(31,1)	96 (49,2)	96(49,0)	50 (42,0)	97(48,7)
	GG	11 (10,5)	28(11,8)	59 (30,3)	68(34,7)	32 (26,9)	46(23,2)
	<i>p</i>	0,38/0,90		0,42/0,21		0,36/0,86	
	А-аллель	150 (71,4)	346(72,7)	176 (45,1)	160(40,8)	124 (52,1)	209(52,5)
	G-аллель	60 (28,6)	130(27,3)	214 (54,9)	232(59,2)	114 (47,9)	189(47,5)
	<i>p</i>	0,73		0,22		0,91	
<i>XPO5</i> , rs11077	AA	62 (59,0)	90(37,8)	161 (82,6)	152(77,6)	93 (78,1)	134(67,4)
	AC	34 (32,4)	116(48,7)	34 (17,4)	43(21,9)	19 (16,0)	48(24,1)
	CC	9 (8,6)	32(13,5)	0 (0)	1(0,5)	7 (5,9)	17(8,5)
	<i>p</i>	0,001/0,03		0,25/–		0,06/0,26	
	А-аллель	158 (75,2)	296(62,2)	356 (91,3)	347(88,5)	205 (86,1)	316(79,4)
	С-аллель	52 (24,8)	180(37,8)	34 (8,7)	45(11,5)	33 (13,9)	82(20,6)
	<i>p</i>	0,001		0,20		0,032	

Таблица 4.21 – Анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов генов, картированных на X-хромосоме, с ГЦК у представителей женского пола в исследуемых этнических группах

Ген, вариабельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские		Монголия, этническая группа халха-монголы		Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты	
		ГЦК (<i>n</i> = 50), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 119), <i>n</i> (%)	ГЦК (<i>n</i> = 87), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 115), <i>n</i> (%)	ГЦК (<i>n</i> = 44), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 100), <i>n</i> (%)
<i>TLR7</i> , rs179008	AA	25 (50,0)	52 (43,7)	87 (100)	115 (100)	32 (72,8)	70 (70,0)
	AT	23 (46,0)	62 (52,1)	0 (0)	0 (0)	10 (22,7)	26 (26,0)
	TT	2 (4,0)	5 (4,2)	0 (0)	0 (0)	2 (4,5)	4 (4,0)
	<i>p</i>	0,45/0,83		–		0,69/0,92	
	A-аллель	73 (73,0)	166 (69,7)	174 (100)	230 (100)	74 (84,1)	166 (83,0)
	T-аллель	27 (27,0)	72 (30,3)	0 (0)	0 (0)	14 (15,9)	34 (17,0)
	<i>p</i>	0,55		–		0,82	
<i>TLR7</i> , rs179009	TT	30 (60,0)	80 (67,2)	78 (89,7)	95 (82,6)	26 (59,1)	65 (65,0)
	CT	10 (20,0)	19 (16,0)	7 (8,0)	15 (13,0)	9 (20,4)	21 (21,0)
	CC	10 (20,0)	20 (16,8)	2 (2,3)	5 (4,4)	9 (20,4)	14 (14,0)
	<i>p</i>	0,45/0,52		0,24/0,39		0,88/0,33	
	T-аллель	70 (70,0)	179 (75,2)	163 (93,7)	205 (89,1)	61 (69,3)	151 (75,5)
	C-аллель	30 (30,0)	59 (24,8)	11 (6,3)	25 (10,9)	27 (30,7)	49 (24,5)
	<i>p</i>	0,32		0,11		0,27	
<i>TLR8</i> , rs3764879	CC	30 (60,0)	80 (67,2)	10 (11,5)	12 (10,5)	29 (65,9)	69 (69,0)
	CT	10 (20,0)	20 (16,8)	19 (21,8)	35 (30,4)	11 (25,0)	25 (25,0)
	TT	10 (20,0)	19 (16,0)	58 (66,7)	68 (59,1)	4 (9,1)	6 (6,0)
	<i>p</i>	0,51/0,45		0,40/0,96		0,91/0,50	
	C-аллель	70 (70,0)	180 (75,6)	39 (22,4)	59 (25,7)	69 (78,4)	163 (81,5)
	T-аллель	30 (30,0)	58 (24,4)	135 (77,5)	171 (74,3)	19 (21,6)	37 (18,5)
	<i>p</i>	0,28		0,45		0,54	
<i>TLR8</i> , rs3764880	AA	32 (64,0)	82 (68,9)	7 (8,1)	8 (7,0)	31 (70,5)	64 (64,0)
	AG	10 (20,0)	18 (15,1)	26 (29,9)	34 (29,5)	8 (18,2)	19 (19,0)
	GG	8 (16,0)	19 (16,0)	54 (62,0)	73 (63,5)	5 (11,4)	17 (17,0)
	<i>p</i>	0,43/0,87		0,82/0,76		0,77/0,36	
	A-аллель	74 (74,0)	182 (76,5)	40 (23,0)	50 (21,7)	70 (79,5)	147 (74,0)
	G-аллель	26 (26,0)	56 (23,5)	134 (77,0)	180 (78,3)	18 (20,5)	53 (26,5)
	<i>p</i>	0,63		0,77		0,27	

Таблица 4.21 (продолжение)

Ген, вариабельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские		Монголия, этническая группа халха-монголы		Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты	
		ГЦК (<i>n</i> = 50), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 119), <i>n</i> (%)	ГЦК (<i>n</i> = 87), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 115), <i>n</i> (%)	ГЦК (<i>n</i> = 44), <i>n</i> (%)	ХГС (<i>n</i> = 100), <i>n</i> (%)
<i>MESP2</i> , rs1734791	AA	35 (70,0)	86 (72,2)	8 (9,2)	8 (7,0)	29 (65,9)	65 (65,0)
	AT	9 (18,0)	14 (11,8)	19 (21,8)	33 (28,7)	10 (22,7)	22 (22,0)
	TT	6 (12,0)	19 (16,0)	60 (69,0)	74 (64,3)	5 (11,4)	13 (13,0)
	<i>p</i>	0,33/0,62		0,34/0,69		0,97/0,80	
	A-аллель	79 (79,0)	186 (78,2)	35 (20,1)	49 (21,3)	68 (77,3)	152 (76,0)
	T-аллель	21 (21,0)	52 (21,8)	139 (79,9)	181 (78,7)	20 (22,7)	48 (24,0)
	<i>p</i>	0,86		0,77		0,81	
<i>GPC3</i> , rs2267531	GG	18 (36,0)	50 (42,0)	40 (46,0)	60 (52,2)	14 (31,8)	46 (46,0)
	GC	18 (36,0)	48 (40,4)	20 (23,0)	36 (31,3)	13 (29,6)	31 (31,0)
	CC	14 (28,0)	21 (17,6)	27 (31,0)	19 (16,5)	17 (38,6)	23 (23,0)
	<i>p</i>	0,92/0,16		0,60/0,09		0,48/0,054	
	G-аллель	54 (54,0)	148 (62,2)	100 (57,5)	156 (67,8)	41 (46,5)	123 (61,5)
	C-аллель	46 (46,0)	90 (37,8)	74 (42,5)	74 (32,2)	47 (53,4)	77 (38,5)
	<i>p</i>	0,16		0,064		0,13	
<i>ELK1</i> , rs1000619237	CC	50 (100)	119 (100)	87 (100)	115 (100)	44 (100)	100 (100)
	CG	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	GG	0 (0)	0 (0)	0 (0)	(0)	0 (0)	0 (0)
	<i>p</i>	–		–		–	
	C-аллель	100 (100)	238 (100)	174 (100)	230 (100)	88 (100)	100 (100)
	G-аллель	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<i>p</i>	–		–		–	
<i>TAB3</i> , rs1000129516	GG	50 (100)	119 (100)	87 (100)	115 (100)	44 (100)	100 (100)
	GA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	AA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	(0)	0 (0)	0 (0)
	<i>p</i>	–		–		–	
	G-аллель	100 (100)	238 (100)	174 (100)	230 (100)	88 (100)	100 (100)
	A-аллель	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<i>p</i>	–		–		–	
<i>IRAK1</i> , rs3027898	AA	35 (70,0)	83 (69,8)	9 (10,3)	8 (7,0)	32 (72,7)	69 (69,0)
	AC	9 (18,0)	18 (15,1)	26 (29,9)	31 (27,0)	8 (18,2)	20 (20,0)
	CC	6 (12,0)	18 (15,1)	52 (59,8)	76 (66,0)	4 (9,1)	11 (11,0)
	<i>p</i>	0,71/0,65		0,60/0,33		0,75/0,70	
	A-аллель	79 (79,0)	184 (77,3)	44 (25,3)	47 (20,4)	72 (81,8)	158 (79,0)
	C-аллель	21 (21,0)	54 (22,7)	130 (74,7)	183 (79,6)	16 (18,2)	42 (21,0)
	<i>p</i>	0,73		0,25		0,58	

Таблица 4.22 – Анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов генов, картированных на X-хромосоме, с ГЦК у представителей мужского пола в исследуемых этнических группах

Ген, вариабельный сайт	Генотипы, аллели	Иркутская область, этническая группа русские		Монголия, этническая группа халха-монголы		Республика Саха (Якутия), этническая группа якуты	
		ГЦК (n = 55), n (%)	ХГС (n = 119), n (%)	ГЦК (n = 108), n (%)	ХГС (n = 81), n (%)	ГЦК (n = 75), n (%)	ХГС (n = 99), n (%)
<i>TLR7</i> , rs179008	A	39(70,9)	89(74,8)	107(99,1)	81(100)	60(80,0)	84(84,8)
	T	16(29,1)	30(25,2)	1(0,9)	0(0)	15(20,0)	15(15,2)
	<i>p</i>	0,91		0,91		0,7	
<i>TLR7</i> , rs179009	T	40(72,7)	94(79,0)	100(92,6)	72(88,9)	48(64,0)	77(77,8)
	C	15(27,3)	25(21,0)	8(7,4)	9(11,1)	27(36,0)	22(22,2)
	<i>p</i>	0,91		0,91		0,16	
<i>TLR8</i> , rs3764879	C	38(69,1)	79(66,4)	25(23,1)	20(24,7)	60(80,0)	82(82,8)
	T	17(30,9)	40(33,6)	83(76,9)	61(75,3)	15(20,0)	17(17,2)
	<i>p</i>	0,91		0,95		0,77	
<i>TLR8</i> , rs3764880	A	42(76,3)	90(75,6)	21(19,4)	16(19,8)	62(82,7)	75(75,8)
	G	13(23,7)	29(24,4)	87(80,6)	65(80,2)	13(17,3)	24(24,2)
	<i>p</i>	0,91		0,96		0,63	
<i>MESP2</i> , rs1734791	A	41(74,6)	92(77,3)	25(23,1)	17(21,0)	58(77,3)	78(78,8)
	T	14(25,4)	27(22,7)	83(76,9)	64(79,0)	17(22,7)	21(21,2)
	<i>p</i>	0,91		0,95		0,82	
<i>GPC3</i> , rs2267531	G	23(41,8)	72(60,5)	50(46,3)	56(69,1)	28(37,3)	60(60,6)
	C	32(58,2)	47(39,5)	58(53,7)	25(30,9)	47(62,7)	39(39,4)
	<i>p</i>	0,15		0,12		0,017	
<i>ELK1</i> , rs1000619237	C	55(100)	119(100)	108(100)	81(100)	75(100)	99(100)
	G	0(0)	0	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	<i>p</i>	–		–		–	
<i>TAB3</i> , rs1000129516	G	55(100)	119(100)	108(100)	81(100)	75(100)	99(100)
	A	0(0)	0	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	<i>p</i>	–		–		–	
<i>IRAK1</i> , rs3027898	A	44(80,0)	93(78,2)	26(24,1)	17(21,0)	64(85,3)	82(82,8)
	C	11(20,0)	26(21,8)	82(75,9)	64(79,0)	11(14,7)	17(17,2)
	<i>p</i>	0,91		0,95		0,77	

Патент РФ № 2723891 «Способ определения риска развития
гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническим гепатитом С»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2723891

**СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ
ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
Иркутский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2019129998
Приоритет изобретения **23 сентября 2019 г.**
Дата государственной регистрации в
Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **18 июня 2020 г.**
Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **23 сентября 2039 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев



Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ
№ 2021611780 «Расчет риска развития гепатоцеллюлярной карциномы»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2021611780

**Расчёт риска развития гепатоцеллюлярной
карциномы**

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *Котов Иван Андреевич (RU), Малов Сергей Игоревич (RU), Михалевич Исай Моисеевич (RU), Перетолчина Надежда Павловна (RU)*

Заявка № **2020667736**


Дата поступления **25 декабря 2020 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ **05 февраля 2021 г.**



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев

Патент РФ № 2749117 «Способ прогнозирования риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническим гепатитом С»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2749117

**СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ
ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ У
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Иркутский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Малов Сергей Игоревич (RU), Дворниченко Виктория Владимировна (RU), Тома Декан (FR), Малов Игорь Владимирович (RU), Марш Патрис Ноэль (FR), Мацек-Жилкова Зузана (FR), Степаненко Лилия Александрович (RU)*

Заявка № 2020126856

Приоритет изобретения **10 августа 2020 г.**

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **04 июня 2021 г.**

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **10 августа 2040 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

