

УДК 616.36-002.2-022:578.891]-07:616.36-008.1

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА 28В У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

¹Булатова И.А., ²Кривцов А.В., ¹Щёктова А.П., ³Ларионова Г.Г., ¹Щёкотов В.В.

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера»
Минздрава России, Пермь, e-mail: bula.1977@mail.ru;

²ФБУН «Федеральный научный центр медикопротективных технологий управления
рисками здоровью населения Роспотребнадзора»;

³ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница»

Цель исследования. Изучить взаимосвязь лабораторных маркеров цитолиза, холестаза, фиброза, регенерации печени и полиморфизма гена интерлейкина 28В (*IL28B*) в участке rs12979860 у больных хроническим гепатитом С (ХГС). Материал и методы. Обследовано 100 больных ХГС и 90 здоровых доноров. В сыворотке крови оценивали функциональные печеночные тесты, концентрацию гиалуроновой кислоты, альфа-фетопротеина методом иммуноферментного анализа, уровень вирусной нагрузки и полиморфизм гена *IL28B* (rs12979860) методом полимеразной цепной реакции. Результаты. У пациентов с ХГС выявлены синдромы цитолиза, холестаза, а медиана концентрации гиалуроновой кислоты и альфа-фетопротеина более чем в 2 раза превышала уровни этих показателей в группе контроля ($p = 0,004$ и $p = 0,0001$). В целом не было установлено статистически значимого отличия частот генотипов и аллелей *IL28B* (rs12979860) между группами здоровых лиц и больных ХГС. Тем не менее у 71,4% больных гепатитом имелось неблагоприятное сочетание генотипов *CT* и *TT* и соответственно потенциальный риск развития отрицательного ответа на противовирусную терапию с максимальным его проявлением у гомозигот *TT*. При корреляционном анализе минорный аллель *T* гена *IL-28B* продемонстрировал достоверные взаимосвязи с аланиновой ($r = 0,25$, $p = 0,02$) и аспарагиновой ($r = 0,22$, $p = 0,019$) трансаминазами, прямым билирубином ($r = 0,25$, $p = 0,02$), гиалуроновой кислотой ($r = 0,17$, $p = 0,03$), альфа-фетопротеином ($r = 0,25$, $p = 0,02$), уровнем вирусной нагрузки ($r = 0,25$, $p = 0,021$). Заключение. Полиморфизм гена *IL-28B* ассоциирован с тяжестью поражения печени у больных ХГС.

Ключевые слова: хронический гепатит С, полиморфизм гена интерлейкина 28В, синдром цитолиза, холестаза, гиалуроновая кислота, альфа-фетопротеин

RELATION OF SEVERITY LIVER DAMAGE WITH INTERLEUKIN 28B GEN POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

¹Bulatova I.A., ²Krivtsov A.V., ¹Schekotova A.P., ³Larionova G.G., ¹Schekotov V.V.

¹SBEI HPE «Perm State Medical Academy named after ac. E. Wagner», Health Ministry
of Russia, Perm, e-mail: bula.1977@mail.ru;

²FBSI «Federal Research Center of Preventive Technologies of Public Health
Risk Control of Rospotrebnadzor»;

SHI «Regional Clinical Infectious Hospital»

Aim of research. Explore the relationship of laboratory markers of cytolysis, cholestasis, fibrosis, liver regeneration and gene polymorphisms of interleukin 28B (*IL28B*) in section rs12979860 in patients with chronic hepatitis C (CHC). Material and methods. 100 patients with CHC and 90 healthy donors were examined. Hepatic functional tests, the concentration of hyaluronic acid, alpha-fetoprotein by ELISA, the level of viral load and polymorphism of *IL28B* gene (rs12979860) by polymerase chain reaction were evaluated in blood serum. Results. Cytolysis syndrome, cholestasis were revealed in patients with CHC. The concentrations of hyaluronic acid and alpha-fetoprotein were more than two times higher than the levels of these parameters in the control group ($p = 0,004$ and $p = 0,0001$). In general, a statistically significant difference in genotype frequencies and allele marker of *IL28B* (rs12979860) between the groups of healthy individuals and patients with CHC were not revealed. Nevertheless, 71,4% of patients had unfavorable combination of genotypes rs12979860 *ST* and *TT*, and, respectively, the potential risk of a negative response to antiviral therapy with the maximum of its manifestation in *TT* homozygous. Correlation analysis of the minor *T* allele of the gene *IL-28B* (rs12979860) demonstrated reliable relationship with alanine ($r = 0,25$, $p = 0,02$) and aspartate ($r = 0,22$, $p = 0,019$) transaminases, direct bilirubin ($r = 0,25$, $p = 0,02$), hyaluronic acid ($r = 0,17$, $p = 0,03$), alpha-fetoprotein ($r = 0,25$, $p = 0,02$) and viral load level ($r = 0,25$, $p = 0,021$). Conclusion. Polymorphism of *IL-28B* is associated with the severity of liver damage in patients with CHC.

Keywords: chronic hepatitis C, interleukin 28B gene polymorphism, cytolysis syndrome, cholestasis, hyaluronic acid, alpha-fetoprotein

Вирусный гепатит С входит в число социально значимых заболеваний и является одной из основных причин хронической болезни печени. По оценкам ВОЗ, в мире 170 млн людей, или 3% населения, инфицированы вирусом гепатита С (HCV) [9].

В настоящее время «золотым стандартом» противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС) является пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином. Комбинированная противовирусная терапия обеспечивает устойчивый вирусоло-

гический ответ в среднем у 50–60% больных хроническим гепатитом С, в том числе у 40–50% пациентов с генотипом 1 HCV и 70–80% – с генотипами 2 и 3. Индивидуальный подход к лечению, своевременная профилактика и коррекция нежелательных явлений повышают эффективность лечения, однако почти в 40% случаев противовирусная терапия оказывается неэффективной [1]. Появился генетический маркер, позволяющий отчасти прогнозировать ее результат: полиморфизм гена интерлейкина 28В (*IL28B*) определяет в известной степени чувствительность иммунной системы пациента к стимуляции интерфероном [2].

В 2009 г. D. Ge и соавт. обнаружили в 19 хромосоме однонуклеотидную замену в *IL28B*, которая с учетом локализации была обозначена как rs12979860. В зависимости от азотистого основания, располагающегося в данном локусе, были выделены 2 аллеля: rs12979860 С (цитозин) и rs12979860 Т (тимин). Исходя из комбинации аллелей, возможны 3 генотипических варианта полиморфизма гена *IL28B*: СС, СТ и ТТ. В зависимости от частоты в популяции аллель rs12979860 С является мажорным, т.е. встречающимся чаще, а аллель rs12979860 Т – минорным [6]. Доказано, что частота позитивного ответа на противовирусную терапию выше у пациентов с генотипами rs12979860 СС (70,5%) и ниже у пациентов с генотипами rs12979860 СТ и ТТ (32,0% и 23,3% соответственно) [10]. Носительство аллеля Т, повышающее вероятность отрицательного ответа на противовирусную терапию, имеет большее значение, чем «защитный эффект» аллеля С. Тем не менее генотип СС способствует элиминации вируса. Определение полиморфизма гена *IL28B* позволило прогнозировать вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа с чувствительностью 65% и специфичностью 78% для маркера rs12979860 этого гена [6, 11].

Определение генетического полиморфизма этого маркера имеет наибольшее значение для пациентов с генотипом 1 HCV, учитывая более низкую частоту ответа на стандартную противовирусную терапию. В некоторых исследованиях не было выявлено четкой связи между полиморфизмом *IL28B* и частотой устойчивого вирусологического ответа у таких пациентов [7]. Определение генотипа *IL28B* имеет большое значение для оценки потенциального ответа на противовирусную терапию и отбора пациентов, у которых возможны более короткие курсы лечения. В целом полиморфизм *IL28B* – это один из факторов, позволяющих индивидуализировать лечение хронического

гепатита С [10]. В литературе есть данные о том, что полиморфизм гена *IL28B* ассоциирован развитием с гепатоцеллюлярной карциномы, индуцированной HCV [5]. Таким образом, представляется интересным изучение взаимосвязи полиморфизма этого гена с тяжестью поражения печени, в частности, с нарушениями функциональных печеночных проб, лабораторными тестами фиброза и регенерации печени, что поможет уточнить роль полиморфизма *IL28B* в патогенезе и прогрессировании ХГС.

Цель исследования – изучить взаимосвязь лабораторных маркеров цитолиза, холестаза, гиалуроновой кислоты (ГК), альфа-фетопroteина (АФП), уровня вирусной нагрузки (ВН) и генетического полиморфизма *IL28B* в участке rs12979860 у больных ХГС.

Материалы и методы исследования

Обследовано 100 пациентов с ХГС в фазе реактивации, госпитализированных в Пермскую краевую инфекционную клиническую больницу для начала проведения комбинированной противовирусной терапии. Средний возраст больных составил $38,3 \pm 10,4$ года, из них 48 мужчин и 52 женщины. Этиологическая верификация диагноза проводилась качественным и количественным определением в крови у пациентов РНК HCV с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также серологических маркеров HCV. По генотипу HCV пациенты с ХГС разделились следующим образом: генотип 1 определен у 56% больных, генотип 2 и 3 – у 44%. Сопоставимая по полу контрольная группа включала 90 практически здоровых (доноров) лиц со средним возрастом $36,3 \pm 7,9$ лет, не имеющих заболеваний печени.

Биохимические показатели в сыворотке крови определяли на автоматическом анализаторе «Architect-4000» (США). Уровень ГК – прямого маркера фиброза печени – в сыворотке крови оценивали с помощью набора BSM Diagnostics методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Stat-Fax» (США) у 76 больных. Концентрацию АФП в сыворотке крови исследовали методом иммунохемилюминисцентного анализа с помощью набора «AFP» (Siemens) на анализаторе «Immulite-1000» (Германия) у 44 больных. В группе контроля концентрацию ГК и АФП исследовали у 20 практически здоровых лиц.

Для выявления полиморфных вариантов маркера rs12979860 гена *IL28B* использовали аллель-специфическую ПЦР с детекцией продуктов в режиме реального времени. Дизайн праймеров и зондов осуществляли сотрудники ЗАО «Синтол» (г. Москва) Термоциклирование проводили на детектирующем амплификаторе «CFX-96» Bio-Rad Laboratories, Inc. (США). Для определения генотипов указанного гена у всех пациентов с ХГС и 90 здоровых доноров проводилось выделение ДНК из цельной венозной крови, предварительно стабилизированной ЭДТА.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 7.0 (StatSoft). Проверку распределения результатов проводили по критерию Колмогорова–Смирнова. Для описания полученных количественных признаков данные представляли в виде медианы (Me) и 25 и 75 перцентилей, минимума (min) и максимума

(max). Так как распределение показателей ГК и АФП отклонялось от нормального, для оценки значимости различий независимых групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Для описания соотношения частот генотипов и аллелей генов использовали равновесие Харди–Вайнберга. Исследуемые группы находились в равновесном (устойчивом) состоянии по частотам генотипов изученного гена ($p > 0,05$). Различия в двух популяциях рассчитывались по отношению шансов (OR) с использованием подхода «случай–контроль» для различных моделей наследования: аддитивной, общей, мультипликативной, доминантной и рецессивной и считались достоверными при $p < 0,05$. Количественная оценка линейной связи между двумя независимыми величинами определялась с использованием коэффициента ранговой корреляции по Спирмену (r). Значимость взаимосвязей и различия между выборками считались достоверными при значении для $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

С учетом биохимических показателей крови у пациентов с ХГС был выявлен синдром цитолиза, который характеризовался увеличением в сыворотке крови активности аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой транс-

аминаз (АСТ), мезенхимально-воспалительный синдром (увеличение тимоловой пробы) и синдром холестаза (повышение активности щелочной фосфатазы, прямого билирубина).

В группе больных ХГС отмечено повышенное содержание ГК, что отражает активацию фиброза на фоне хронического воспаления печени, при этом медиана концентрации ГК в крови в 2 раза превышала уровень показателя в группе контроля ($p = 0,01$) (табл. 1). Концентрация АФП как маркера регенерации гепатоцитов у больных ХГС также была достоверно выше, чем в контрольной группе.

Вирусемия у больных ХГС демонстрировала большие разбросы показателей ВН. Уровень ВН у больных в 70% был высоким – выше $2 \cdot 10^6$ копий/мл, в 30% случаев низкий – ниже $2 \cdot 10^6$ копий/мл. При этом минимальная вирусемия составила $0,022 \cdot 10^6$, максимальная – $8800 \cdot 10^6$ копий/мл. Вариабельность вирусемии в группе обследованных при реактивации ХГС согласуется с литературными данными [8].

Таблица 1

Гиалуроновая кислота и альфа-фетопротеин у больных ХГС и в группе контроля

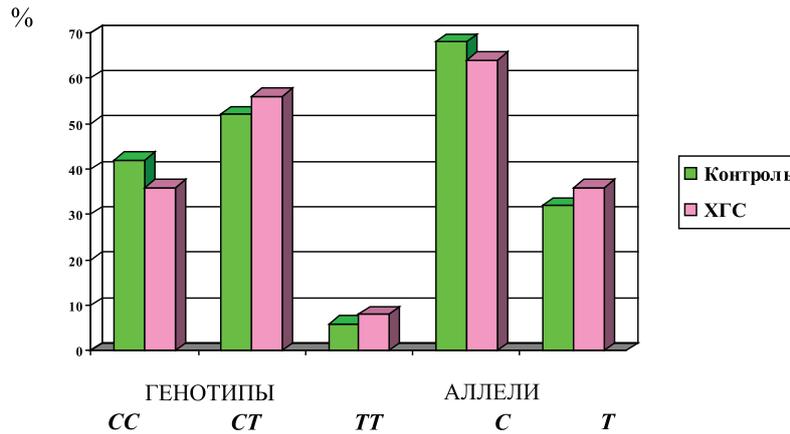
Показатель, единица измерения	Значение медианы (25–75% перцентилей); [Min- и Max- величины показателя]		p
	Группа контроля	Пациенты с ХГС	
ГК, нг/мл	21(8,0–31,4); [0,0–63,0]	40,5(24,15–80,5); [7,4–498,2]	0,0023
АФП, МЕ/мл	1,13(0,8–1,49); [0,5–2,64]	2,2(1,66–2,92); [0,86–27,4]	0,0002

Примечание. p – значимость различий показателя в исследуемых группах рассчитана по тесту Манна–Уитни.

В настоящем исследовании мы проанализировали однонуклеотидную замену (SNP) в гене *IL-28B* (rs12979860) у 190 человек (90 доноров без хронических заболеваний печени и 100 пациентов с ХГС).

Распространенности гомозигот по аллелю С (СС) в группе здоровых и больных ХГС достоверно не отличались ($\chi^2 = 0,61$; $p = 0,44$) и составили соответственно 42 и 36% (рисунок). Встречаемость патологических гомозигот ТТ в группе здоровых и больных ХГС составила соответственно 6 и 8% ($\chi^2 = 0,35$; $p = 0,55$). В обеих группах преобладали гетерозиготы СТ ($\chi^2 = 0,79$; $p = 0,67$). Соотношение частот аллелей изучаемого маркера в исследуемых группах также не характеризовалось различием. Встречаемость патологического минорного аллеля Т в группе с ХГС составила 36%, в группе контроля 32% ($\chi^2 = 0,64$; $p = 0,42$). Полученные результаты по встречаемости генотипов и аллелей *IL-28B* (rs12979860) как для здоровых лиц, так и в группе ХГС

среди популяции Пермского края практически не отличаются от данных других авторов. В частности, в России распространенность протективного аллеля С в популяции составляет 61–64%, в наших исследованиях – 64% у больных ХГС и 61% в группе контроля [5, 10]. Таким образом, в ходе исследования не было установлено статистически значимого отличия частот генотипов и аллелей маркера *IL-28B* (rs12979860) между группами здоровых индивидуумов и лиц с ХГС. В группе больных ХГС частота аллеля риска Т составила 0,359, что достоверно не отличалось от его частоты 0,319 среди здоровых. Из 56 больных, инфицированных HCV-1, у 40 человек было выявлено неблагоприятное сочетание генотипов rs12979860 СТ и ТТ (35 и 5 соответственно), что значимо отличалось от группы контроля ($\chi^2 = 4,55$; $p = 0,03$). Таким образом, потенциальный риск развития неустойчивого вирусологического ответа при 1 генотипе HCV составил 71,4%.



Распространенность генотипов и аллелей полиморфизма гена *IL-28B* (rs12979860) у больных ХГС и в группе контроля

При корреляционном анализе минорный аллель Т гена *IL-28B* (rs12979860) продемонстрировал достоверные взаимосвязи с функциональными печеночными тестами: АЛТ, АСТ, общим и прямым билирубином, что указывает на взаимосвязь полиморфизма гена и тяжести поражения печени. Эти данные также свидетельствуют о не-

благоприятном влиянии выраженности цитолиза и холестаза на прогноз противовирусной терапии (табл. 2). Полученные результаты согласуются с данными исследования Agundez J.A. и соавт. (2009), которые выявили взаимосвязь генного полиморфизма с АЛТ, гамма-глутамилтранспептидазой, соотношением АСТ/АЛТ [3].

Таблица 2

Взаимосвязи минорного аллеля Т гена *IL-28B* (rs12979860) с функциональными печеночными пробами, гиалуроновой кислотой и альфа-фетопротеином при ХГС

Показатели	<i>r</i>	<i>p</i>
Аллель Т гена <i>IL-28B</i> и АЛТ	0,25	0,02
Аллель Т гена <i>IL-28B</i> и АСТ	0,22	0,019
Аллель Т гена <i>IL-28B</i> и общий билирубин	0,19	0,049
Аллель Т гена <i>IL-28B</i> и прямой билирубин	0,25	0,02
Аллель Т гена <i>IL-28B</i> и ГК	0,17	0,03
Аллель Т гена <i>IL-28B</i> и АФП	0,25	0,02
Аллель Т гена <i>IL-28B</i> и уровень ВН	0,25	0,021

Примечания: *r* – взаимосвязь показателей; *p* – значимость корреляции.

Положительная достоверная корреляция аллеля Т и ГК указывает на то, что исследуемый ген может быть оценен как фактор прогрессирования фиброза печени. Корреляция с АФП предполагает также взаимосвязь полиморфизма гена с более выраженным поражением печени и риском гепатокарциномы. Eugich D. и соавт. (2012) выявили связь *IL-28B* с АФП при гепатокарциноме на фоне ХГС и с прогрессированием фиброза у пациентов с HCV-инфекцией после трансплантации печени [5]. Взаимосвязь аллеля Т с уровнем ВН может свидетельствовать о более тяжелом поражении гепатоцитов у пациентов с ХГС, что согласуется с выявленной взаимосвязью

ГК и степени вирусемии [3]. В целом выявленные взаимосвязи минорного аллеля Т гена с изученными тестами указывают на тот факт, что генетический полиморфизм *IL-28B* может реализоваться опосредованно через ряд параметров, участвующих в патогенезе ХГС и оказывающих влияние на эффективность противовирусной терапии. К этим факторам относятся наличие синдромов цитолиза и холестаза, выраженность фиброза печени, активация регенерации гепатоцитов и уровень ВН.

Таким образом, полиморфизм гена *IL-28B* (rs12979860) ассоциирован с тяжестью поражения печени у больных ХГС, что необходимо учитывать для решения вопроса

об оптимизации лечения при неблагоприятном сочетании этих факторов, в особенности у пациентов с носительством минорного аллеля Т.

Выводы

1. У пациентов с ХГС в фазе реактивации выявлено повышение ГК и АФП, что свидетельствует об активации фиброза и регенерации в печени.

2. В ходе исследования не было установлено статистически значимого отличия частоты встречаемости генотипов и аллелей гена *IL-28B* (rs12979860) между группами здоровых индивидуумов и больных ХГС с различными генотипами вируса.

3. У 71,4% больных, зараженных HCV-1, имело место неблагоприятное сочетание генотипов rs12979860 СТ и ТТ и соответственно потенциальный риск развития отрицательного ответа на противовирусную терапию с максимальным его проявлением у гомозигот ТТ.

4. У больных ХГС выявлена взаимосвязь минорного аллеля Т гена *IL-28B* (rs12979860) со степенью выраженности синдромов цитолиза и холестаза, маркерами фиброза и регенерации печени, а также с уровнем вирусемии.

5. Больным ХГС с 1 генотипом HCV для определения прогноза противовирусной терапии и решения вопроса оптимизации лечения необходимо оценить совокупность факторов: выраженность цитолиза и холестаза, концентрацию ГК, АФП и исходный уровень вирусемии, в особенности у пациентов с носительством минорного аллеля Т гена *IL-28B*.

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Перспективы в лечении хронического гепатита С // Клиническая гепатология. – 2010. – № 3. – С. 3–9.
2. Симанкова Т.В., Гармаш И.В., Аришева О.С., Манухина Н.В. Полиморфизм гена *IL-28B* как предиктор ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С // Клини. фармакол. тер. – 2012. – № 21 (1). – С. 17–22.
3. Щёктова А.П. Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброза печени с вирусной нагрузкой при хроническом вирусном гепатите С // Современные проблемы науки и образования (электронный журнал). 2012. № 1. URL: www.science-education.ru/101-5458.
4. Agúndez J.A., García-Martin E., Maestro M.L., Cuenca F., Martínez C., et al. Relation of *IL28B* Gene Polymorphism with Biochemical and Histological Features in Hepatitis C Virus-Induced Liver Disease. <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0037998>.
5. Eurich D., Boas-Knoop S., Bahra M., Neuhaus R., Somasundaram R., Neuhaus P., Neumann U., Seehofer D. Role of *IL28B* polymorphism in the development of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma, graft fibrosis, and posttransplant antiviral therapy. *Transplantation* / 2012 Mar 27;93(6):644–9.
6. Ge D., Fellay J., Thompson A. Genetic variation in *IL28B* predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // *Nature*. 2009. Vol. 461. pp. 399–401.

7. McCarthy J., Li J., Thompson A. Replicated association between an *IL28B* gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin // *Gastroenterology*. 2010. Vol. 138. pp. 2307–2314.

8. Moliner L., Pontisso P., De Salvo G.L. et al. Serum and liver HCV RNA levels in patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and histological features // *Gut*. 1998. Vol. 42. pp. 856–860.

9. Perz J., Armstrong G., Farrington L. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide // *J. Hepatol*. 2006. Vol. 45 (4). pp. 529–538.

10. Stattermayer A.F., Stauber R., Hofer H., Rutter K. et al. Влияние генотипа *IL28B* на ранний и устойчивый вирусологические ответы у ранее не леченных больных хроническим гепатитом С // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. 2011. Т. 4. № 3. <http://health.elsevier.ru/journals>.

11. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P. Genetic variation in *IL28B* and spontaneous clearance of hepatitis C virus // *Nature*. 2009. Vol. 461(7265). pp. 798–801.

References

1. Abdurahmanov D.T. Perspektivy v lechenii hronicheskogo gepatita C. *Klinicheskaja Gepatologija*, 2010, no. 3, pp. 3–9.
2. Simankova T.V., Garmash I.V., Arisheva O.S., Manuhina N.V. *Klin. farmakol. Ter*, 2012, no. 21 (1), pp. 17–22.
3. Shhokotova A.P. Vzaimosvjaz' markerov jendotelial'noj disfunkcii i fibroza pecheni s virusnoj nagruzkoj pri hronicheskom virusnom gepatite S // *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija (jelektronnyj zhurnal)*. 2012. no. 1. URL: www.science-education.ru/101-5458.
4. Agúndez J.A., García-Martin E., Maestro M.L., Cuenca F., Martínez C., et al. *PLoS ONE* 7(5): e37998. doi: 10.1371/journal.pone.0037998 (2012).
5. Eurich D., Boas-Knoop S., Bahra M., Neuhaus R., Somasundaram R., Neuhaus P., Neumann U., Seehofer D.. *Transplantation* / 2012 Mar 27, no. 93(6), pp. 644–9. doi: 10.1097/TP.0b013e318244f774.
6. Ge D., Fellay J., Thompson A. *Nature*, 2009, no. 461, pp. 399–401.
7. McCarthy J., Li J., Thompson A. *Gastroenterology*, 2010, no. 138, pp. 2307–2314.
8. Moliner L., Pontisso P., De Salvo G.L. et al. Serum and liver HCV RNA levels in patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and histological features. *Gut*, 1998, no. 42, pp. 856–860.
9. Perz J., Armstrong G., Farrington L. *J. Hepatol*, 2006, no. 45 (4), pp. 529–538.
10. Stattermayer A.F., Stauber R., Hofer H., Rutter K. et al. *Klinicheskaja gastroenterologija i gepatologija*, 2011, no. 3(4). <http://health.elsevier.ru/journals>.
11. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P. *Nature*, 2009, no. 461(7265), pp. 798–801.

Рецензенты:

Устинова О.Ю., д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь;
Гейн С.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии развития микроорганизмов Института экологии и генетики микроорганизмов УРО РАН, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 16.12.2013.