

В.М. Мицура¹, Е.В. Воропаев¹, С.В. Жаворонок², О.В. Осипкина¹, О.Ю.Баранов¹
**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АЛЛЕЛЕЙ HLA DRB1*1101 И HLA-DQB1*03
ПРИ ГЕПАТИТ С- ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет»,

²УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*При инфекции, вызванной вирусом гепатита С, важное значение имеет клеточный иммунный ответ, эффективность которого зависит от человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA молекул). Имеются сведения, что аллели HLA-DRB1*1101 и HLA-DQB1*03 могут обладать «защитным» действием от заражения ВГС и хронизации, приводит к раннему клиренсу инфекции, замедляют прогрессирование фиброза печени, увеличивать вероятность ответа на противовирусную терапию. Нами изучено носительство данных аллелей у 103 пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), их частота не отличается от контрольной группы. Установлено, что аллель HLA-DQB1*03 ассоциировался с меньшей выраженностью фиброза печени. Аллели HLA DRB1*1101 и HLA-DQB1*03 не оказывают влияния на эффективность лечения ХГС и не связаны с генотипом интерлейкина-28В.*

Ключевые слова: *хронический гепатит С, аллели HLA DRB1*1101 и HLA-DQB1*03, прогрессирование фиброза печени, эффективность лечения.*

V.M. Mitsura, E.V.Voropaev, S.V.Zhavoronok, O.V.Osipkina, O.Yu.Baranov
**CLINICAL VALUE OF HLA DRB1*1101 AND HLA-DQB1*03 ALLELES
IN HEPATITIS C VIRUS-INFECTION**

*The cellular immune response in hepatitis C-virus (HCV) infection is very important, its effectiveness depends on human leukocyte antigens (HLA) molecules. It is known that HLA-DRB1*1101 and HLA-DQB1*03 alleles may “protect” from HCV infection and its chronization, lead to early viral clearance, slow down liver fibrosis progression and increase the possibility of antiviral therapy response. The carriage of these alleles was studied in 103 patients with chronic hepatitis C (CHC). Frequency of alleles did not differ from control group. It was found that HLA-DQB1*03 allele was associated with less extent of liver fibrosis. HLA-DRB1*1101 and HLA-DQB1*03 alleles had no impact on treatment effectiveness and were not connected with interleukin-28B genotypes.*

Key words: *chronic hepatitis C, HLA-DRB1*1101 and HLA-DQB1*03 alleles, liver fibrosis progression, treatment effectiveness.*

Клинический обзор

В мире вирусом гепатита С (ВГС) инфицировано в различных регионах от 1% до 5% популяции, что составляет, по разным оценкам, от 120 до 200 млн. человек [023,30]. Большое количество носителей этого вируса еще не выявлены [23]. Хронический гепатит С (ХГС) представляет собой одну из наиболее важных проблем здравоохранения во всем мире, что связано с широким распространением этого заболевания и высоким риском развития неблагоприятных исходов – цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы [023,30]. Считается, что только у сравнительно небольшой части пациентов с ХГС (около 25%) развивается выраженный фиброз или цирроз, и они нуждаются в трансплантации печени [4].

Патогенетические механизмы повреждения печени при хроническом гепатите С не полностью выяснены, но есть убедительные доказательства, что клеточный иммунный ответ участвует в контроле репликации вируса и способствует повреждению клеток печени. При хронизации ВГС-инфекции непрерывное повреждение и регенерация печени, вместе с усилением фиброгенеза, в конечном итоге могут привести к циррозу печени у некоторых пациентов [4,14]. Исследованиями последних лет показана важная роль ряда факторов (пола, возраста в момент инфицирования, массы тела, исходной стадии фиброза, наличия жировой дистрофии гепатоцитов и т.д.) в механизмах прогрессирования хронической HCV-инфекции [5,30]. Совершенно очевидно, что каждый из указанных показателей в отдельности может не обладать высокой прогностической ценностью. В то же время, точное прогнозирование характера течения и исходов ХГС имеет принципиальное значение для выбора адекватной тактики ведения пациента.

Выздоровление при острой ВГС-инфекции сопровождается сильным CD4+ и CD8+ Т-клеточным ответом против многочисленных антигенов ВГС, и есть доказательства того, что эффективность этого иммунного ответа зависит от человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA молекул), которые представляют антигены CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитам [14,27]. Было показано, что у пациентов, благополучно перенесших острый ВГС-гепатит, в отличие от пациентов, перешедших в хроническую стадию инфекции, наблюдается выраженный HLA-DR – опосредованный CD4+ Т-клеточный ответ на NS3-белок вируса [27]. Гены, кодирующие молекулы HLA у человека, найдены в главном комплексе гистосовместимости хромосомы 6 и чрезвычайно полиморфны. Было отмечено, что гетерозиготность в локусах HLA класса I и класса II выгодна в отношении устойчивости к инфекции гепатитом С, вероятно, потому, что полиморфизм HLA у отдельных лиц увеличивает спектр вирусных пептидов, которые будут представлены Т-клеткам [12,28].

Есть многочисленные сообщения в литературе, касающиеся ассоциации полиморфизмов HLA и ВГС инфекции [2,13,22]. В большинстве исследований были проанализированы полиморфизмы HLA II класса и спонтанный клиренс ВГС, и лишь немногие из них считают другие показатели, такие как фиброз / цирроз печени [9,12]. В целом, результаты их противоречивы. Примечательно, что несколько исследований, в основном, в европеоидной популяции, раскрыли ассоциации DRB1*11 (или, более конкретно, аллеля DRB1*1101) и / или DQB1*03 с защитой от хронического гепатита С. Выяв-

ление имеющихся связей с DRB1*1101 и DQB1*0301 (а также с DQA1*0501), не удивительно, учитывая известное неравновесие по сцепленности между этими тремя аллелями [12]. Частота носительства аллеля DRB1*11 была значительно ниже у пациентов с ХГС по сравнению с контрольной группой; было показано, что этот аллель ассоциируется с защитой от ВГС-инфекции [31]. В дополнение к генотипу СС интерлейкина-28В (IL-28В), аллель HLA DQB1*0301 помогает предсказать элиминацию ВГС после острой инфекции [19].

Есть, однако, и противоречащие результаты по ассоциации аллелей DRB1*11 (или DRB1*1101) и DQB1*0301 с защитой от ХГС. Например, эти ассоциации не наблюдались в Ирландии [3], у белых бразильцев [6] и в популяции Таиланда [10]. В одном исследовании ассоциация аллеля DQB1*0301 с защитой от ХГС наблюдается у афро-американцев, но не у белого населения в Северной Америке [17]. Совсем недавно, Ali и соавт. установлено, что аллель DQB1*07 был связан с персистенцией вируса [25], тот же результат был зарегистрирован в исследовании бразильских пациентов [6]. Hong и соавторы (2005) провели мета-анализ результатов 11 исследований, в которых изучали частоту аллелей DQB1*0301 и DRB1*1101 лейкоцитарного антигена человека (HLA). Показан эффект этих аллелей на спонтанный клиренс вируса С. У носителей этих двух аллелей отмечен самый низкий риск развития хронического вирусного гепатита С [18].

Фенотип HLA был изучен как возможный предиктор в гипотезе прогрессирования заболевания. В исследовании Asti и др., показана связь аллелей DRB1*1103 и DRB1*1104 с нормальным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ), тогда как аллель DRB1*1101 чаще встречался у людей с более выраженной стадией ХГС, как было определено с помощью биопсии печени [16]. Во французском исследовании Repou и др. исследовали 83 пациента с нормальным уровнем АЛТ в течение 6 месяцев и 233 пациента с повышенным уровнем АЛТ и обнаружили, что аллель HLA-DRB1*11 избыточно представлен у пациентов с нормальным уровнем АЛТ (43% против 24%, OR 2,36) [9]. В китайской популяции было установлено, что аллель DQB1*0301, но не HLA-DRB1*11, ассоциировался с нормальными значениями АЛТ у пациентов с ХГС [29].

Фиброз и его финальная стадия – цирроз печени являются основными причинами заболеваемости и смертности при хронической ВГС-инфекции. Оценка фиброза путем биопсии печени считается наиболее достоверной для оценки тяжести заболевания и широко используется в клинической практике в качестве показателя для прогнозирования заболевания и эффективности лечения [4]. Некоторые авторы предполагают, что аллели DRB1*11 и / или DQB1*03 могут играть защитную роль против тяжелого фиброза [8,16,24]. Иные, напротив, не нашли ассоциации степени фиброза с наличием данных аллелей [7,11].

Лечение пациентов с ХГС – сложный и дорогостоящий процесс. Противовирусное лечение интерфероном альфа и рибавирином в случае его успеха может привести к элиминации вируса и прекращению прогрессирования заболевания [30]. Успешным признано лечение, в результате которого после 24 нед с момента его завершения РНК вируса не обнаруживается в сыворотке

крови. Комбинированная терапия пегилированным интерфероном альфа (ПЭГ-ИФН-α) и рибавирином (РБВ) рекомендована для всех пациентов. Пациенты с генотипом 1 и 4—6 вируса нуждаются в 48-недельном курсе лечения, а с генотипом 2 и 3 — 24-недельном [30].

Ассоциации стойкого вирусологического ответа с полиморфизмом генов HLA изучалась различными авторами. Так, Dai и соавт. (2010) показано, что гаплотипы B40-DRB1*3, B46-DRB1*9, Cw1-DQB1*3, Cw1-DRB1*9 и DQB1*3-DRB1*9 у пациентов с ХГС ассоциированы со стойким вирусологическим ответом на ПЭГ-ИФН-α и РБВ [15]. Среди пациентов на интерферонотерапии, аллели HLA-DRB1*11 и HLA-DQB1*0301 чаще встречались у лиц, ответивших на лечение [21,25]. Аллель HLA-DQB1*0301, как и генотип IL-28B, — факторы, которые ассоциируются независимо со стойким вирусологическим ответом на лечение [20]. Некоторые авторы, однако, не находят ассоциации аллелей HLA DRB1 и DQB1 с ответом на интерферонотерапию [26].

Таким образом, некоторые аллели системы HLA могут обладать «защитным» действием от заражения ВГС, приводить к раннему клиренсу инфекции, замедлять прогрессирование фиброза печени, увеличивать вероятность ответа на противовирусную терапию. Данные литературы неоднозначны и зависят от расового и национального состава пациентов. Поэтому изучение этих вопросов в Беларуси является актуальным и новым.

Цель исследования: оценка связи аллелей DRB1*1101 и HLA-DQB1*03 с устойчивостью к хронической ВГС-инфекции, выраженностью фиброза печени и эффективностью лечения у пациентов с ХГС.

Нами обследовано 103 пациента с ХГС (66% мужчин и 34% женщин, средний возраст 40,1±2,4 лет), у 17 пациентов имелись признаки цирроза печени. Генотип вируса определялся у 96 пациентов, у 63,5% из которых выявлен генотип 1 ВГС. Контрольную группу составили 72 человека, не имеющих хронических заболеваний печени и/или маркеров инфицирования гепатотропными вирусами.

Для выявления группы аллелей HLA-DRB1*11 и HLA-DQB1*03 применили метод аллель-специфической ПЦР (вариант реал-тайм с использованием интеркалирующего красителя Sybr Green). Для проведения ПЦР использовали реагенты фирмы «ThermoScientific» (США) и праймеры, синтезированные фирмой «Primetech» (Беларусь). Для исследования использовали лейкоциты крови. ДНК выделяли из клинического материала с помощью набо-

ра «Цитолизин» фирмы «АмплиСенс» (Россия). Амплификацию проводили, используя прибор «Rotor Gene 3000» фирмы «Corbett Research» (Австралия).

По окончании ПЦР проводили плавление образовавшихся продуктов по стандартной программе (нагревание от 72°C до 95°C с температурным шагом 0,3°C). Анализировали кривые накопления и кривые плавления продуктов ПЦР. Для верификации полученных результатов была проведена электрофоретическая детекция продуктов ПЦР.

Для определения силы ассоциации между изучаемыми иммуногенетическими признаками и HCV-инфекцией нами был использован критерий относительного риска (RR) и его 95% доверительный интервал.

В качестве непрямого маркера фиброза печени рассчитывался индекс АСТ/Тромбоциты (ИАТ), который рассчитывался по формуле: $ИАТ = (АСТ / ВГН АСТ) * 100 / Тр$, где АСТ — показатели аспартатаминотрансферазы, ВГН АСТ — верхняя граница нормы АСТ, Тр — тромбоциты, *109/л [1]. Большие значения индекса соответствуют большей выраженности фиброза, при циррозе печени $ИАТ > 2$.

Статистическая обработка результатов проводилась методами непараметрической статистики (тест Манна-Уитни, критерий χ^2 или точный критерий Фишера при частотах наблюдений менее 5) с помощью пакета программ STATISTICA v.8 (StatSoft, USA). 95% доверительный интервал (95% ДИ) для долей рассчитывался с помощью откорректированного метода Вальда. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проанализирована частота выявления аллелей HLA-DRB1*11 и HLA-DQB1*03 у пациентов с ХГС и в контрольной группе (таблица 1).

Аллель HLA-DRB1*11 был выявлен у 23 из 103 пациентов (22,3%) в группе ХГС и у 22 из 70 лиц (31,4%) контрольной группы. Значимых различий не было выявлено ($p=0,18$), вероятно, в связи с малым числом обследованных лиц. Относительный риск $RR=0,65$ (95%ДИ 0,33–1,29). Имеющаяся тенденция (более часто этот аллель встречается у лиц без хронической ВГС-инфекции) подтверждает предположение об его протективном значении от ХГС в популяции.

Аллель HLA-DQB1*03 был выявлен у 30 из 104 пациентов (29,1%), и у 20 из 72 лиц контрольной группы (27,8%). Значимых различий не было выявлено ($p=0,85$). Относительный риск $RR=1,04$ (95%ДИ 0,64–1,68), что

указывает на отсутствие связи между носительством данного аллеля и развитием хронической ВГС-инфекции.

Для оценки возможной роли аллелей HLA-DRB1*11 и HLA-DQB1*03 в прогрессировании заболевания оценивалась выраженность фиброза печени с помощью непрямого индекса ИАТ. Значения ИАТ у пациентов с ХГС, имеющих HLA-DRB1*11 ($Me=1,77$; 25-75% 0,67–2,68), статистически не отличались от пациентов, не имеющих данного аллеля

Таблица 1. Частота выявления аллелей HLA-DRB1*11 и HLA-DQB1*03 у пациентов с ХГС и в контрольной группе (% , 95% ДИ).

Аллель HLA	Пациенты с ХГС (n=103)	Контрольная группа (n=72)	χ^2 ; p
HLA-DRB1*11	22,3 (15,3–31,3)	31,4 (21,7–43,1)	$\chi^2=1,8$; p=0,18
HLA-DQB1*03	29,1 (21,2–38,6)	27,8 (18,7–39,1)	$\chi^2=0,04$; p=0,85

Таблица 2. Эффективность лечения (% , 95% ДИ) у пациентов с ХГС в зависимости от носительства аллелей HLA-DRB1*11 и HLA-DQB1*03.

Аллель	Ответ на лечение, % (95% ДИ)	χ^2 ; p
HLA-DRB1*11 (+) (n=15)	33,3 (15,0–58,5)	$\chi^2=0,00$; p=1,0
HLA-DRB1*11 (-) (n=42)	33,3 (21,0–48,5)	
HLA-DQB1*03 (+) (n=17)	35,3 (17,2–58,8)	$\chi^2=0,04$; p=0,84
HLA-DQB1*03 (-) (n=40)	32,5 (20,0–48,1)	

Клинический обзор

($Me=0,98$; 25-75% 0,50–2,16), $p=0,176$ (тест Манна-Уитни). Доля пациентов с циррозом печени у лиц с выявленным аллелем HLA-DRB1*11 – 5 из 24 (20,8%) также статистически значимо не отличалась от доли пациентов без данного аллеля – 12 из 80 (15%), $\chi^2=0,46$; $p=0,49$. Влияние наличия HLA-DRB1*11 на скорость прогрессирования ВГС-инфекции не доказано. При наличии аллеля HLA-DQB1*03 значения ИАТ были ниже ($Me=0,65$; 25-75% 0,49–1,68), чем у пациентов без данного аллеля ($Me=1,42$; 25-75% 0,59–2,68), $p=0,029$, тест Манна-Уитни. Доля лиц с циррозом печени у носителей аллеля HLA-DQB1*03 (2 из 30; 6,7%) была ниже таковой у лиц, не имеющих данного аллеля (15 из 59; 20,3%) хотя статистических различий не выявлено ($p=0,17$, точный критерий Фишера).

Сравнивалась эффективность противовирусного лечения у пациентов с ХГС в зависимости от носительства аллелей HLA-DRB1*11 и HLA-DQB1*03 (таблица 2).

Среди носителей аллеля и у лиц с его отсутствием ответили на терапию треть пациентов (33,3%), различий не выявлено ($p=1,0$). Шанс ответа на терапию не отличался у носителей аллеля и лиц с его отсутствием (ОШ=1,0; 95%ДИ 0,29–3,49). Аналогичное сравнение проведено для аллеля HLA-DQB1*03. Среди носителей аллеля ответили на терапию 35,3%, у лиц с его отсутствием – 32,5%; значимых различий также не выявлено ($p=0,84$). Шанс ответа на терапию у носителей HLA-DQB1*03 был несколько выше (ОШ=1,13; 95%ДИ 0,34–3,74), статистически не значимо.

Учитывая влияние определенных генотипов IL-28B на спонтанный клиренс ВГС инфекции при остром гепатите С и в результате противовирусного лечения и синергичное действие некоторых HLA аллелей, нами проведен анализ частот аллелей HLA-DRB1*11 и HLA-DQB1*03 в зависимости от генотипов ТТ против TG+GG (SNP 39743165T>G) и СС против СТ+ТТ (SNP 3973878C>T) гена IL-28B (rs8099917 и rs12979860, соответственно, по классификации NCBI). Статистически значимых различий не выявлено (во всех случаях критерий $\chi^2 < 0,2$; $p > 0,8$). Частота встречаемости генотипов вируса (1 или иной) у лиц с наличием или отсутствием аллелей HLA-DRB1*11 и HLA-DQB1*03 не различалась ($\chi^2=0,01$; $p=0,94$ и $\chi^2=0,42$; $p=0,52$ соответственно).

Выводы

1. У лиц с ХГС аллель HLA-DRB1*11 выявлялся несколько реже, чем в контрольной группе (22,3 и 31,4% соответственно, $p=0,18$), что не исключает его «протективной» роли от ХГС, это нуждается в подтверждении на более крупных выборках. Аллель HLA-DQB1*03 встречался у 29,1% пациентов с ХГС и у 27,8% лиц контрольной группы ($p=0,85$), его «протективное» действие не доказано.

2. Согласно значениям непрямого маркера фиброза печени АСТ/Тромбоциты, выраженность фиброза не отличалась в зависимости от носительства аллеля HLA-DRB1*1101 ($p=0,20$), как и доля пациентов с циррозом печени в этих группах ($p=0,49$). Носительство аллеля HLA-DQB1*03 ассоциировалось с меньшей выраженностью фиброза ($p=0,029$), чем у лиц, не имеющих данного аллеля. Аллель HLA-DQB1*03 способствует более медленному прогрессированию фиброза печени.

3. Эффективность лечения у пациентов с ХГС не отличалась при наличии либо отсутствии аллелей HLA

DRB1*1101 ($p=0,91$) и HLA-DQB1*03 ($p=0,43$). Это не подтверждает их роли в повышении результативности лечения.

4. Частота встречаемости различных генотипов гена IL-28B (SNP 39743165T>G и SNP 3973878C>T) и генотипы ВГС не различались у лиц с наличием или отсутствием аллелей HLA-DRB1*11 и HLA-DQB1*03, что указывает на отсутствие связи между этими признаками.

Литература

1. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / C.-T. Wai [et al.] // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 38. – P.518-526.
2. Association between MHC class II alleles and clearance of circulating hepatitis C virus. Members of the Trent Hepatitis C Virus Study Group / E.J. Minton [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1998. – Vol.178. – P.39–44.
3. Barrett, S. Association of the HLA-DRB1*01 allele with spontaneous viral clearance in an Irish cohort infected with hepatitis C virus via contaminated anti-D immunoglobulin / S. Barrett, E. Ryan, J. Crowe // *J. Hepatol.* – 1999. – Vol.30, N6. – P.979-983.
4. Bedossa, P. Assessment of hepatitis C: non-invasive fibrosis markers and/or liver biopsy / P.Bedossa // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29, Suppl. 1. – P. 19–22.
5. Clustering of poor prognostic factors in patients with chronic hepatitis C / M. Swain [et al.] // *J. Hepatol.* – 2005. – N 42, Suppl. 2. – P. 222.
6. Distribution of the human leukocyte antigen class II alleles in Brazilian patients with chronic hepatitis C virus infection / D.B.Corghetti [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2008. – Vol.41. – P.884–889.
7. DNA polymorphisms and response to treatment in patients with chronic hepatitis C: results from the HALT-C trial / T.R.Morgan [et al.] // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 49. – P. 548–556.
8. DRB1 alleles in relation to severity of liver disease in patients with chronic hepatitis C / W. Kryczka [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2001. – Vol.7. – P.217–220.
9. Histological features and HLA class II alleles in hepatitis C virus chronically infected patients with persistently normal alanine aminotransferase levels / C. Renou [et al.] // *Gut.* – 2002. – Vol. 51. – P.585–590.
10. HLA association with hepatitis C virus infection / S.Vejbaesya [et al.] // *Hum. Immunol.* – 2000. – Vol.61. – P.348–353.
11. HLA class I allelic diversity and progression of fibrosis in patients with chronic hepatitis C / K. Patel [et al.] // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43. – P. 241–249.
12. HLA Class II Alleles and Chronic Hepatitis C Virus Infection / L.O.F. Cangussu [et al.] // *Scandinavian Journal of Immunology*. – Vol.74. – P. 282–287.
13. HLA class II genes determine the natural variance of hepatitis C viral load / L.J. Fanning [et al.] // *Hepatology*. – 2001. – Vol.33. – P.224–230.
14. Host Genetic Factors and Antiviral Immune Responses to HCV / C.L.Thio // *Clin. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 12, №3. – P.713–726.
15. Human leukocyte antigen alleles and the response to pegylated interferon/ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients / C.Y.Dai [et al.] // *Antiviral Res.* – 2010. – Vol.85, N2. – P.396-402.
16. Human leukocyte antigen class II and III alleles and severity of hepatitis C virus-related chronic liver disease / M. Asti [et al.] // *Hepatology*. – 1999. – Vol. 29. – P.1272–1279.
17. Human leukocyte antigen class II associations with hepatitis C virus clearance and virus-specific CD4 T cell response among Caucasians and African Americans / R.A. Harris [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – Vol.48. – P.70–79.
18. Human leukocyte antigen class II DQB1*0301, DRB1*1101 alleles and spontaneous clearance of hepatitis C virus infection: a meta-analysis / X.Hong [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11, N 46. – P. 7302–7307.

19. *IL28B* CC-genotype association with HLA-DQB1*0301 allele increases the prediction of spontaneous HCV RNA clearance in thalassaemic HCV-infected patients / A. Mangia [et al.] // *Antivir. Ther.* – 2011. – Vol. 16, N8. – P.1309-1316.

20. *Importance* of host genetic factors HLA and *IL28B* as predictors of response to pegylated interferon and ribavirin / P.M. de Rueda [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106, N7. – P. 1246-1254.

21. *Influence* of HLA alleles in response to treatment with pegylated interferon-alpha and ribavirin in patients with chronic hepatitis C / A.V. Marangon [et al.] // *Int. J. Immunogenet.* – 2012. – Vol.39, N4. – P.296-302.

22. *Influence* of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. The HENCORE group. Hepatitis C European Network for Cooperative Research / M. Thursz [et al.] // *Lancet.* – 1999. – Vol.354. – P.2119–2124.

23. *Lavanchy*, D. Global burden of hepatitis C // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29, Suppl.1. – P.74-81.

24. *Low frequency* of HLA-DRB1*11 in hepatitis C virus induced end stage liver disease / H.L.Tillmann [et al.] // *Gut.* – 2001. – Vol.48. – P.714–718.

25. *Patient* HLA-DRB1* and DQB1* allele and haplotype association with hepatitis C virus persistence and clearance / L.Ali [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2010. – Vol. 91. – P.1931–1938.

26. *Response* to interferon therapy: influence of human leucocyte antigen alleles in patients with chronic hepatitis C / H. Sim [et al.] // *J. Viral Hepatit.* – 1998. – Vol. 5. – P.249-253.

27. *Role* of the specific T-cell response for clearance and control of hepatitis C virus / G.R.Pape [et al.] // *J. Viral Hepat.* – 1999. – Vol.6, Suppl. 1. – P.36-40

28. *Selection-Driven Immune Escape Is Not a Significant Factor* in the Failure of CD4 T Cell Responses in Persistent Hepatitis C Virus Infection / M.J. Fuller [et al.] // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51, N2. – P. 378–387.

29. *The association* between the genetic polymorphism of HLA-DQA1, DQB1, and DRB1 and serum alanine aminotransferase levels in chronic hepatitis C in the Chinese population / R.B. Yu [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol.23, N9. – P.1394-1402.

30. *Tillmann*, H.L. Hepatitis C / H.L. Tillmann, J.G. McHutchison // *Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease* / Ed. by T.D. Boyer, M.P. Manns, A.J. Sanyal. – Elsevier, Sanders. – 6th ed., 2012. – P.564-598.

31. *Yenigun*, A. Decreased frequency of the HLA- DRB1*11 allele in patients with chronic hepatitis C virus infection / A.Yenigun, B.Durupinar // *J. Virol.* – 2002. – Vol.76. – P.1787–1789.

Поступила 1.04.2013 г.