



Лукашик С.П.¹ ✉, Карпов И.А.¹, Синявская М.В.², Даниленко Н.Г.², Давыденко О.Г.², Красько О.В.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

³ Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Особенности хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у пациентов с аллелем UGT1A1*28

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Лукашик С.П. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи, размещение статьи на сайте журнала, статистическая обработка данных; Карпов И.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Красько О.В. – статистическая обработка данных; Синявская М.В. – выполнение генетических исследований; Даниленко Н.Г. – выполнение генетических исследований.

Подана: 09.02.2022

Принята: 18.03.2022

Контакты: svetlanalukashik@mail.ru

Резюме

Наиболее распространенной мутацией, являющейся причиной синдрома Жильбера (СЖ) у европейцев и афроамериканцев, считается UGT1A1*28. Клиническая картина СЖ хорошо изучена. Продолжает дискутироваться роль СЖ в сценариях хронических заболеваний печени.

Цель. Изучить особенности хронической ВГС-инфекции у пациентов с аллелем UGT1A1*28.

Проведено открытое нерандомизированное наблюдательное исследование. Включено 143 пациента с хронической HCV-инфекцией: 42 (29,4%) – с генотипом (ТА)6/(ТА)6, 101 (70,6%) – с аллелем UGT1A1*28: с гомозиготным генотипом (ТА)7/(ТА)7 – 34 (33,6%) пациента, с гетерозиготным генотипом (ТА)6/(ТА)7 – 67 (66,4%) пациентов. Установлено, что наличие аллеля UGT1A1*28 при хронической ВГС-инфекции в 74,8% случаев сопровождается гипербилирубинемией, которая у пациентов с аллелем UGT1A1*28 встречается чаще по сравнению с пациентами без мутации (25,2%) ($p < 0,001$). Более высокие значения общего билирубина наблюдаются у пациентов с генотипом (ТА)7/(ТА)7 по сравнению с генотипом (ТА)6/(ТА)6 ($p < 0,001$) и у пациентов с генотипом (ТА)7/(ТА)7 по сравнению с генотипом (ТА)6/(ТА)7 ($p < 0,001$); более высокие значения непрямого билирубина наблюдаются у пациентов с генотипом (ТА)7/(ТА)7 по сравнению с генотипом (ТА)6/(ТА)7 ($p = 0,021$). Хроническая ВГС-инфекция у пациентов с аллелем UGT1A1*28 характеризуется высокой частотой диспепсического синдрома: с генотипом (ТА)7/(ТА)7 – 83,3% по сравнению с генотипом (ТА)6/(ТА)6 – 44,9%, $p < 0,001$, и с генотипом (ТА)6/(ТА)7 – 72,5% по сравнению с генотипом (ТА)6/(ТА)6 – 44,9%, $p < 0,001$. Полученные

результаты проясняют участие мутации UGT1A1*28 в клинических проявлениях хронической ВГС-инфекции.

Ключевые слова: хронический гепатит С, гипербилирубинемия, синдром Жильбера

Lukashyk S.¹ ✉, Karpov I.¹, Siniauskaya M.², Danilenko N.², Davydenko O.³, Krasko O.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

³ United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Features of Chronic HCV-Infection in Patients with the UGT1A1*28 Allele

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Lukashyk S. – research concept and design, data collection and processing, writing article, article editing, placing an article on the journal site, statistical processing of materials for the article; Karpov I. – research concept and design, article editing; Davydenko O. – research concept and design, article editing; Siniauskaya M. – doing genetic research; Danilenko N. – doing genetic research; Krasko O. – statistical processing of materials for the article.

Submitted: 09.02.2022

Accepted: 18.03.2022

Contacts: svetlanalukashik@mail.ru

Abstract

UGT1A1*28 is believed to be the most common mutation causing Gilbert's syndrome (GS) in Europeans and African Americans. The clinical picture of GS is well established. The role of GS in chronic liver disease scenarios continues to be debated.

Purpose. To study the features of chronic HCV infection in patients with the UGT1A1*28 allele.

An open-label, non-randomized, observational study was performed. It was included 143 patients with chronic HCV-infection: 42 (29.4%) – with the (TA)6/(TA)6 genotype, 101 (70.6%) – with the UGT1A1*28 allele: with (TA)7/(TA)7 – 34 (33.6%) patients, with (TA)6/(TA)7 – 67 (66.4%) patients. It was found that the presence of the UGT1A1*28 allele in chronic HCV-infection is accompanied by hyperbilirubinemia in 74.8%, which is more common in patients with the UGT1A1*28 allele compared to patients without the mutation (25.2%) ($p < 0.001$). Higher values of total bilirubin are observed in patients with the (TA)7/(TA)7 genotype compared with the (TA)6/(TA)6 genotype and in patients with the (TA)7/(TA)7 genotype compared with the (TA)6/(TA)7 genotype ($p < 0.001$); higher values of indirect bilirubin are observed in patients with the (TA)7/(TA)7 genotype compared with the (TA)6/(TA)7 genotype ($p = 0.021$). Chronic HCV infection in patients with the UGT1A1*28 allele is characterized by a high frequency of dyspeptic syndrome: with the (TA)7/(TA)7 genotype – 83.3% compared with the (TA)6/(TA)6 genotype – 44.9%, $p < 0.001$, and with the (TA)6/(TA)7 genotype – 72.5% compared with the (TA)6/(TA)6 genotype – 44.9%, $p < 0.001$. The results obtained clarify the involvement of the UGT1A1*28 mutation in the clinical manifestations of chronic HCV-infection.

Keywords: chronic hepatitis C, hyperbilirubinemia, Gilbert's syndrome

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром Жильбера (СЖ) является наследственным заболеванием [1–3]. В 1995 г. расшифрована его генетическая основа и доказана связь с неконъюгированной негемолитической гипербилирубинемией [4]. В литературе приводится как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный тип наследования [1, 5]. Наиболее распространенной мутацией, являющейся причиной СЖ у европейцев и афроамериканцев, считается UGT1A1*28 [6, 7]. Вариант найден у 12% шотландцев [8], 16% европейцев [9, 10], 12% индийцев [11], 8% египтян [10] и 23% афроамериканцев [12]. В Китае и Японии частота гомозиготного носительства ниже [13].

Клиническая картина СЖ хорошо изучена. В 2005 г. была предложена классификация по вариантам течения: диспепсический, астеновегетативный, желтушный и латентный [14]. Многие исследователи отмечают увеличение у пациентов размеров печени [15–17]. Показано, что при СЖ морфологических изменений в печени (диспротеиноз, некроз печеночных клеток, фиброз), как правило, не наблюдается [18]. В то же время в гепатоцитах обнаруживается накопление пигмента – липофусцина, нередко в сочетании с мелкокапельными жировыми включениями [2]. Продолжает дискутироваться роль СЖ в сценариях хронических заболеваний печени: обсуждается значение уровней билирубина, прогноз заболеваний и даже то, как СЖ влияет на процесс принятия решений в клинической практике. Дебют СЖ после перенесенного острого вирусного гепатита раньше называли постгепатитной гипербилирубинемией [19]. Позже заключили, что вирусный гепатит в этих случаях являлся провоцирующим фактором, помогающим выявить наследственную желтуху. В научных работах было продемонстрировано, что при наличии СЖ риск развития неалкогольной жировой болезни печени более низкий [20], а в случаях, когда она уже развилась, пациенты с неконъюгированной гипербилирубинемией чаще имеют менее выраженную стадию фиброза [21], что объясняется обнаруженными ранее антиоксидантными свойствами непрямого билирубина [22]. В то же время менделевский рандомизированный анализ не показал наличия взаимосвязей между повышенным уровнем неконъюгированного билирубина и уменьшением риска формирования неалкогольной жировой болезни печени [23]. Клинические проявления хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС-инфекция), у пациентов с мутацией UGT1A1*28 ранее не изучались.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности хронической ВГС-инфекции у пациентов с аллелем UGT1A1*28.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое нерандомизированное наблюдательное исследование. Набор пациентов проводился на базе городской инфекционной клинической больницы и городского центра инфекционной гепатологии г. Минска с 01.10.2016 (дата включения первого пациента) по 31.12.2018 (дата включения последнего пациента). Включались пациенты женского и мужского пола в возрасте от 18 до 82 лет с хроническим гепатитом С (ХГС) и циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С (ВГС-ЦП), в крови у которых были выявлены антитела к ВГС и РНК ВГС (независимо

от генотипа вируса). Все пациенты должны были пройти генетическое исследование полиморфного участка rs8175347 гена UGT1A1. Критериями исключения были следующие: сопутствующая ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит В, а также другие заболевания печени, в частности аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз. В исследование не включались пациенты после трансплантации печени и почек; получающие противовирусную терапию; не проходившие генетическое тестирование. Включение в исследование было последовательным, на визитах пациентов. Собирались демографические, клинические, лабораторные данные, проводилось молекулярно-генетическое тестирование. Стадия фиброза печени устанавливалась с помощью ультразвуковой эластографии. На всех пациентов заполнялась база данных. Проводилось определение наличия антител к ВГС с использованием набора «Бест анти-ВГС» (комплект 3) («Вектор Бест», Россия) и уровня РНК ВГС с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием набора «РеалБест РНК ВГС», чувствительность 15 МЕ/мл («Вектор Бест», Россия). Генотип ВГС определялся с помощью ПЦР с генотип-специфическими праймерами с использованием набора «РеалБест РНК ВГС- 1/2/3», чувствительность не менее 400 МЕ/мл («Вектор Бест», Россия).

Анализируемая популяция – пациенты с ХГС и ВГС-ЦП, которые прошли генетическое тестирование полиморфного участка rs8175347 гена UGT1A1, имели аллель UGT1A1*28 (гомозиготный (ТА)7/(ТА)7 или гетерозиготный (ТА)6/(ТА)7 генотипы) или «дикий» (ТА)6/(ТА)6 генотип. Исследование было одобрено комиссией по этике научных исследований у человека и проведено в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, а также с принципами Надлежащей клинической практики Международного совета по гармонизации. Перед включением в исследование пациенту предоставляли информацию о целях и методах исследования, а также о связанных с участием рисках. У каждого пациента получали письменное информированное согласие на участие. Обработка данных, собранных в ходе исследования, осуществлялась в соответствии с принципами конфиденциальности информации о пациентах.

Статистический анализ. На первоначальном этапе проводился анализ соответствия вида распределения количественных показателей закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. Если данные подчинялись закону нормального распределения, то они представлялись в виде среднего и стандартного отклонения ($m \pm CO$). Количественные показатели, которые отклонялись от закона нормального распределения, представлены медианой и квартилями в виде Me (Q25; Q75). Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Крускала – Уоллиса для показателей, которые не подчинялись закону нормального распределения. В случае обнаружения общих различий для показателей, которые не подчинялись закону нормального распределения, проводились апостериорные попарные сравнения по непараметрическому аналогу критерия Тьюки с попарным ранжированием [27]. Для нормально распределенных величин использовался и однофакторный дисперсионный анализ при сравнении групп с различными генотипами. При исследовании таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат; в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовался точный критерий Фишера. При выявлении неоднородности таблиц сопряженности проводился апостериорный анализ на основании

стандартизированных отклонений от ожидаемых значений в соответствующих ячейках. Стандартизированное отклонение ± 2 и более считалось статистически значимым [28], и в случае положительного значения принималась гипотеза о превышении наблюдаемых частот над ожидаемыми в исследуемой ячейке. При необходимости проводили парные сравнения групп (см. таблицу) с поправкой Холма на множественные сравнения. Для переменных исследования «генотип» и «степень повышения билирубина» дополнительно использован критерий линейно-линейной ассоциации [29, 30]. При проверке статистических гипотез вероятность ошибки I рода (α) была принята равной 0,05. Нулевая гипотеза отвергалась в пользу альтернативной при $p < \alpha$. Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 3.6 [29].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование проведено с включением 143 пациентов с хронической ВГС-инфекцией: 42 (29,4%) – с генотипом (ТА)6/(ТА)6, 101 (70,6%) – с аллелем UGT1A1*28: с гомозиготным генотипом (ТА)7/(ТА)7 – 34 (33,6%) пациента, с гетерозиготным генотипом (ТА)6/(ТА)7 – 67 (66,4%) пациентов.

Анализ особенностей хронической ВГС-инфекции проводился в зависимости от генотипов аллеля UGT1A1*28. Группой сравнения служили пациенты с генотипом (ТА)6/(ТА)6. Данные представлены в таблице.

Демографические, клинические и лабораторные данные в группах хронической ВГС-инфекции у пациентов с генотипами (ТА)7/(ТА)7, (ТА)6/(ТА)7 и (ТА)6/(ТА)6
Demographic, clinical and laboratory data in chronic HCV-infection groups in patients with (ТА)7/(ТА)7, (ТА)6/(ТА)7 and (ТА)6/(ТА)6 genotypes

Показатель	(ТА)7/(ТА)7, n=34	(ТА)6/(ТА)7, n=67	(ТА)6/(ТА)6, n=42	p
Возраст, лет, среднее $\pm$ SD	53 $\pm$ 13	53 $\pm$ 14	53 $\pm$ 14	0,98
Пол, n (%)				0,154
мужской	20 (58,8)	26 (38,8)	18 (42,9)	
женский	14 (41,2)	41 (61,2)	24 (57,1)	
ИМТ, среднее $\pm$ SD	27,3 $\pm$ 5,8	27,5 $\pm$ 5,6	28,3 $\pm$ 6,6	0,729
Предшествующее лечение (схемами с включением ИФН- α 2), n (%)	10 (29,4)	6 (9)	10 (23,8)	0,022 ³
Клинический диагноз				0,506
ВГС-ЦП	14 (41,2)	26 (38,8)	21 (50)	
ХГС	20 (58,8)	41 (61,2)	21 (50)	
ХГС (n=82)				
ХГС, стадия фиброза				0,158
F 0–1	6 (30)	15 (37,5)	10 (47,6)	
F 2	8 (40)	7 (17,5)	2 (9,5)	
F 3	6 (30)	18 (45)	9 (42,9)	
ВГС-ЦП (n=61)				
Класс тяжести цирроза по Чайлд – Пью				0,865
A	9 (64,3)	18 (69,2)	13 (61,9)	
B и C	5 (35,7)	8 (30,8)	8 (38,1)	
MELD-Na, среднее $\pm$ SD	9 $\pm$ 2	10 $\pm$ 4	8 $\pm$ 3	0,269



Окончание таблицы

Генотипы ВГС и вирусная нагрузка				
Генотип 1	27 (81,8)	54 (81,8)	38 (90,5)	0,432
Генотип 2	2 (6,1)	3 (4,6)	2 (4,8)	0,95
Генотип 3	5 (15,2)	9 (13,8)	2 (4,8)	0,273
Вирусная нагрузка, МЕ/мл, медиана (Q25; Q75)	1 200 000 (722 286; 2 175 000)	678 500 (182 500; 2 475 000)	1 735 000 (313 000; 4 450 000)	0,162
Лабораторные показатели				
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$, среднее $\pm$ SD	4,6 $\pm$ 0,6	4,7 $\pm$ 0,7	4,5 $\pm$ 0,5	0,261
Гемоглобин, г/л, среднее $\pm$ SD	143 $\pm$ 17	141 $\pm$ 21	134 $\pm$ 18	0,064
Тромбоциты, $\times 10^9/л$, среднее $\pm$ SD	174 $\pm$ 97	153 $\pm$ 71	159 $\pm$ 81	0,467
Билирубин общий, мкмоль/л, медиана (Q25; Q75)	23,1 (18,6; 34,5)	18,1 (13,2; 22,6)	15,3 (12,0; 19,3)	<0,001 ^{1,2}
Билирубин прямой, мкмоль/л, медиана (Q25; Q75)	11,0 (6,3; 18,2)	7,2 (4,9; 11,5)	8,6 (4,9; 13,9)	0,221
Билирубин непрямой, мкмоль/л, медиана (Q25; Q75)	17 (11,7; 22,4)	10,7 (8,4; 14,1)	10,7 (8,4; 17,2)	0,021 ¹
АЛТ, ЕД/л, медиана (Q25; Q75)	66,8 (34,6; 88,1)	64,5 (39,3; 96,3)	62,6 (38,9; 98,7)	0,996
АСТ, ЕД/л, медиана (Q25; Q75)	46 (32,9; 72,1)	58,6 (35,2; 90,6)	71,4 (40,6; 97,7)	0,139
Мочевина, ммоль/л, среднее $\pm$ SD	5,3 $\pm$ 1,9	5,4 $\pm$ 2,4	5,2 $\pm$ 1,8	0,931
Креатинин, мкмоль/л, среднее $\pm$ SD	82 $\pm$ 15	89 $\pm$ 22	84 $\pm$ 17	0,143
Альбумин, г/л, среднее $\pm$ SD	45 $\pm$ 5	44 $\pm$ 6	42 $\pm$ 6	0,223
Протромбиновый индекс, среднее $\pm$ SD	0,92 $\pm$ 0,1	0,89 $\pm$ 0,13	0,89 $\pm$ 0,1	0,421
МНО, среднее $\pm$ SD	1,16 $\pm$ 0,22	1,23 $\pm$ 0,32	1,18 $\pm$ 0,18	0,590

Примечания:

¹ статистически значимые различия между группами (ТА)6/(ТА)7 и (ТА)7/(ТА)7 по критерию Тьюки;

² статистически значимые различия между группами (ТА)6/(ТА)6 и (ТА)7/(ТА)7 по критерию Тьюки;

³ парных различий не наблюдали, наблюдали генеральное отличие группы (ТА)6/(ТА)7 от остальных, $p < 0,05$.

Группы были сопоставимы по возрасту ($p > 0,05$) и полу ($p > 0,05$), по установленному у пациентов диагнозу (ХГС или ВГС-ЦП) ($p > 0,05$), уровню фиброза печени у пациентов с ХГС ($p > 0,05$), индексу массы тела ($p > 0,05$), классу тяжести цирроза по шкале Чайлд – Пью ($p > 0,05$) и MELD ($p > 0,05$).

В анамнезе ни один из пациентов не указывал на наличие у близких родственников эпизодов желтухи и/или генетически подтвержденного диагноза синдрома Жильбера. Периодическое повышение уровней общего билирубина в биохимическом анализе крови связывали с установленным ранее диагнозом ХГС или ВГС-ЦП.

Более половины пациентов в каждой группе имели жалобы, характерные для астеновегетативного синдрома: общая слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, эмоциональная лабильность. В группе с генотипом (ТА)7/(ТА)7 астеновегетативный синдром встречался у 76,5% ($n=26$) пациентов, с генотипом (ТА)6/(ТА)7 – у 80,6% ($n=54$), с генотипом (ТА)6/(ТА)6 – у 76,2% ($n=32$) ($p > 0,05$). Реже у пациентов выявлялся артралгический синдром: боли в суставах при движениях либо в покое без их деформации и деконфигурации. В группе с генотипом (ТА)7/(ТА)7 артралгический синдром установлен у 17,6% ($n=6$) пациентов, в группе с генотипом

(ТА)6/(ТА)7 – у 26,9% (n=18), с генотипом (ТА)6/(ТА)6 – у 26,2% (n=11). Статистически значимых различий между группами не обнаружено ($p>0,05$). Диспепсический синдром (снижение аппетита, отрыжка, тошнота, иногда рвота, вздутие живота, урчание в животе, неустойчивый стул) статистически значимо чаще выявлялся у пациентов с наличием аллеля UGT1A1*28 по сравнению с пациентами без мутации. В группе с генотипом (ТА)7/(ТА)7 диспепсический синдром установлен у 88,2% (n=30) пациентов, с генотипом (ТА)6/(ТА)6 – у 42,9% (n=18) ($p<0,001$); в группе с генотипом (ТА)6/(ТА)7 диспепсический синдром установлен у 73,1% (n=49), с генотипом (ТА)6/(ТА)6 – 42,9% (n=18) ($p<0,001$).

Статистически значимых различий по гематологическим показателям – значениям эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов – между группами не наблюдалось ($p>0,05$). При анализе данных биохимического анализа крови установлено, что у пациентов с аллелем UGT1A1*28 при хронической ВГС-инфекции гипербилирубинемия встречалась статистически значимо чаще (74,8%) по сравнению с пациентами без мутации, у которых повышенные значения билирубина наблюдались в 25,2% ($p<0,001$). При этом у пациентов с генотипом (ТА)7/(ТА)7 общий билирубин был выше (23,1 (18,6; 34,5) мкмоль/л) по сравнению с пациентами с генотипом (ТА)6/(ТА)7 (18,1 (13,2; 22,6) мкмоль/л) ($p<0,001$) и по сравнению с пациентами с генотипом (ТА)6/(ТА)6 (15,3 (12,0; 19,3) мкмоль/л) ($p<0,001$). Значения непрямого билирубина статистически значимо выше были у пациентов с генотипом (ТА)7/(ТА)7 (17 (11,7; 22,4)) мкмоль/л) по сравнению с генотипом (ТА)6/(ТА)7 (10,7 (8,4; 14,1)) мкмоль/л ($p=0,021$) и статистически значимо не отличались от пациентов с генотипом (ТА)6/(ТА)6 (10,7 (8,4; 17,2) мкмоль/л) ($p>0,05$). Прямой билирубин был повышен у пациентов всех трех групп, однако статистически значимых различий между группами по показателю не наблюдалось ($p>0,05$). Между группами не обнаружено статистически значимых различий по значениям других биохимических параметров крови – АлАТ, АсАТ, альбумина, протромбинового индекса и МНО ($p>0,05$).

Преобладающим генотипом вируса у пациентов трех групп был 1-й, реже встречались 3-й и 2-й генотипы, что отражало частоту встречаемости генотипов ВГС в популяции пациентов с хронической ВГС-инфекцией Республики Беларусь [24]. У всех пациентов в крови методом ПЦР определялась РНК ВГС. Статистически значимых различий по генотипам ВГС и медиане вирусной нагрузки между группами не выявлено ($p>0,05$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие аллеля UGT1A1*28 при хронической ВГС-инфекции в 74,8% случаев сопровождается гипербилирубинемией, которая у пациентов с UGT1A1*28 встречается чаще по сравнению с пациентами без мутации (25,2%) ($p<0,001$). Более высокие значения общего билирубина наблюдаются у пациентов с генотипом (ТА)7/(ТА)7 (23,1 (18,6; 34,5) мкмоль/л) по сравнению с генотипом (ТА)6/(ТА)6 (15,3 (12,0; 19,3) мкмоль/л) ($p<0,001$) и у пациентов с генотипом (ТА)7/(ТА)7 (23,1 (18,6; 34,5) мкмоль/л) по сравнению с генотипом (ТА)6/(ТА)7 (18,1 (13,2; 22,6) мкмоль/л) ($p<0,001$); более высокие значения непрямого билирубина наблюдаются у пациентов с генотипом (ТА)7/(ТА)7 (17 (11,7; 22,4) мкмоль/л) по сравнению с генотипом (ТА)6/(ТА)7 (10,7 (8,4; 14,1) мкмоль/л) ($p=0,021$). Хроническая ВГС-инфекция у пациентов с UGT1A1*28 характеризуется высокой частотой диспепсического клинического синдрома (с генотипом



(TA)7/(TA)7 – 83,3% по сравнению с генотипом (TA)6/(TA)6 – 44,9%, $p < 0,001$, и с генотипом (TA)6/(TA)7 – 72,5% по сравнению с генотипом (TA)6/(TA)6 – 44,9%, $p < 0,001$)) и не отличается от хронической ВГС-инфекции у пациентов без мутации значениями прямого билирубина ($p > 0,05$), АлАТ ($p > 0,05$), АсАТ ($p > 0,05$), альбумина ($p > 0,05$), протромбинового индекса ($p > 0,05$), МНО ($p > 0,05$), частотой астеновегетативного и артралгического синдромов ($p > 0,05$).

Полученные результаты проясняют участие мутации UGT1A1*28 в клинических проявлениях хронической ВГС-инфекции.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fretzayas A., Moustaki M., Liapi O. (2012) Gilbert syndrome. *Eur. J. Pediatr.*, no 1, pp. 11–15. doi: 10.1007/s00431-011-1641-0.
2. Podymova S.D. (2018) *Diseases of the liver. Guide for doctors. 5th ed.* Moscow: Medical Information Agency LLC, 984 p.
3. Lankisch T.O., Behrens G., Ehmer U. (2009) Gilbert's syndrome and hyperbilirubinemia in protease inhibitor therapy – an extended haplotype of genetic variants increases risk in indinavir treatment. *J Hepatol*, 5 (50), pp. 1010–8. doi: 10.1016/j.jhep.2008.12.030.
4. Bosma P.J., Chowdhury J.R., Bakker C. (1995) The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 18 (333), pp. 1171–1175. doi: 10.1056/NEJM199511023331802.
5. Peng X.J., Jiang J. (2010) Clinical and genetic analyses of UGT1A1 gene from a Chinese family with Gilbert's syndrome. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 24 (90), pp. 1690–1693. PMID: 20979879
6. Horsfall L.J., Zeitlyn D., Tarekegn A. (2011) Prevalence of clinically relevant UGT1A alleles and haplotypes in African populations. *Ann. Hum. Genet.*, 2 (75), pp. 236–246. doi: 10.1111/j.1469-1809.2010.00638.x.
7. Sugatani J. (2013) Function, genetic polymorphism, and transcriptional regulation of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 2 (28), pp. 83–92. doi: 10.2133/dmpk.dmpk-12-rv-096.
8. Monaghan G., Ryan M., Seddon R. (1996) Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet*, 9001 (347), pp. 578–581. doi: 10.1016/s0140-6736(96)91273-8.
9. Torres A.K., Escartín N., Monzó C. (2017) Genetic susceptibility to Gilbert's syndrome in a valencian population; efficacy of the fasting test. *Rev Clin Esp.*, 1 (217), pp. 1–6. doi: 10.1016/j.rce.2016.10.001. Epub 2016 Nov 17.
10. Köhle C., Möhrle B., MünzelFrequent P.A. (2003) Frequent co-occurrence of the TATA box mutation associated with Gilbert's syndrome (UGT1A1*28) with other polymorphisms of the UDP-glucuronosyltransferase-1 locus (UGT1A6*2 and UGT1A7*3) in Caucasians and Egyptians. *Biochem. Pharmacol.*, 9 (65), pp. 1521–1527. doi: 10.1016/s0006-2952(03)00074-1.
11. Balram K., Sabapathy K., Fei G. (2002) Genetic polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase in Asians: UGT1A1*28 is a common allele in Indians. *Pharmacogenetics*, 1 (12), pp. 81–83. doi: 10.1097/00008571-200201000-00012.
12. Beutler E., Gelbart T., Demina A. (1998) Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 14 (95), pp. 8170–8174. doi: 10.1073/pnas.95.14.8170.
13. Ando Y., Chida M., Nakayama K. (1998) The UGT1A1*28 allele is relatively rare in a Japanese population. *Pharmacogenetics*, 4 (8), pp. 357–360. doi: 10.1097/00008571-199808000-00010.
14. Ilchenko L., Drozdov V., Shulyatiiev I. (2006) Gilbert's syndrome: a clinicogenetic trial. *Ter. Arkh.*, no 2, pp. 48–52.
15. Owens D., Evans J. (1975) Population studies on Gilbert's syndrome. *J Med Genet.*, 12 (2), pp. 152–6. doi: 10.1136/jmg.12.2.152.
16. Czarnecki J., Cichoż H., Słomka M. (1988) Clinical, biochemical and morphologic analysis of congenital non-hemolytic hyperbilirubinemia. *Wiad. Lek.*, 17 (48), pp. 1151–1156.
17. Dawson J., Carr-Locke D.L., Talbot I.C. (1979) Gilbert's syndrome: evidence of morphological heterogeneity. *Gut*, no10 (20), pp. 848–853. doi: 10.1136/gut.20.10.848.
18. Zhu X., Liu L. (2013) Ultrastructure of hepatocytes in Gilbert's syndrome patients and chronic hepatitis B patients. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 12 (21), pp. 929–933. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.12.011.
19. Korchinskaia T. (1979) Posthepatitis form of Gilbert's syndrome. *Vrach Delo*, no3, pp. 109–111. PMID: 452517
20. Lin Y.-C., Chang P.-F., Hu F.-C. (2009) Variants in the UGT1A1 gene and the risk of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatrics*, 6 (124), pp. 1221–1227. doi: 10.1542/peds.2008-3087.
21. Kumar R., Rastogi A., Maras J.S. (2012) Unconjugated hyperbilirubinemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a favorable endogenous response. *Clin. Biochem.*, 3 (45), pp. 272–274. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.11.017.
22. Li L., Julien B., Grenard P. (2004) Molecular mechanisms regulating the antifibrogenic protein heme-oxygenase-1 in human hepatic myofibroblasts. *J Hepatol*, 41 (3), pp. 407–13. doi: 10.1016/j.jhep.2004.05.016.23.
23. Luo L., An P., Xinyong J. (2018) Genetically Regulated Bilirubin and Risk of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Mendelian Randomization Study. *Front Genet.*, 18, 9: 662. doi: 10.3389/fgene.2018.00662.24.
24. Gasich E., Eremin V. (2016) Genetic diversity of hepatitis C virus in Belarus. *Healthcare*, no 10, pp. 24–28.