

# Значение однонуклеотидных полиморфизмов генов в процессе формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническим гепатитом С

И. В. Маннанова<sup>1</sup>

Ж. Б. Понежева<sup>2</sup>

В. В. Макашова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, [irinasetenova07@rambler.ru](mailto:irinasetenova07@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2244-8810>

<sup>2</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, [doktorim@mail.ru](mailto:doktorim@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

<sup>3</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, [veramatashova@yandex.ru](mailto:veramatashova@yandex.ru)

## Резюме

**Введение.** Хронический гепатит С является актуальной проблемой здравоохранения в России и в мире. Медицинская и социально-экономическая значимость этой патологии связана с неуклонным развитием и прогрессированием фиброза и цирроза печени, а также гепатоцеллюлярного рака. Данная обзорная статья раскрывает тему значения однонуклеотидных полиморфизмов генов в формировании цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим гепатитом С. **Цель работы.** Выявить значимость генетических предикторов развития и прогрессирования фиброза и цирроза печени, а также гепатоцеллюлярного рака у пациентов с хроническим гепатитом С, в том числе достигших устойчивого вирусологического ответа на фоне противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия.

**Материалы и методы.** В качестве материала исследования были использованы актуальные научные публикации отечественных и зарубежных авторов, результаты клинических исследований, посвященных изучению клинической значимости различных однонуклеотидных полиморфизмов генов у пациентов с хроническим гепатитом С. В ходе работы над статьей проведен анализ литературы, обобщение и структурирование полученных данных, в том числе с формированием таблиц, обсуждение темы исследования с формулированием выводов и изложением перспектив ее дальнейшего изучения.

**Заключение.** В настоящее время с учетом высокой эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С препаратами прямого противовирусного действия качество жизни пациента, достигшего устойчивого вирусологического ответа, определяется наличием фиброза печени и риском развития цирроза и гепатоцеллюлярного рака печени. Все более важно находить персонализированный подход к таким больным, позволяющий выявить предикторы формирования нежелательных исходов хронического гепатита С. Однонуклеотидные полиморфизмы генов являются перспективным направлением в изучении и применении в качестве генетических маркеров различных патологических состояний и заболеваний.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, однонуклеотидные полиморфизмы генов, фиброз печени, гепатоцеллюлярная карцинома.

**Для цитирования:** Маннанова И. В., Понежева Ж. Б., Макашова В. В. Значение однонуклеотидных полиморфизмов генов в процессе формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническим гепатитом С. Лечашний Врач. 2024; 6 (27): 58-63. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.6.008>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

# The importance of single-nucleotide gene polymorphisms in the formation of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C

Irina V. Mannanova<sup>1</sup>

Zhanna B. Ponezheva<sup>2</sup>

Vera V. Makashova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia, [irinasemenova07@rambler.ru](mailto:irinasemenova07@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2244-8810>

<sup>2</sup> Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia, [doktorim@mail.ru](mailto:doktorim@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

<sup>3</sup> Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia, [veramakashova@yandex.ru](mailto:veramakashova@yandex.ru)

## Abstract

**Background.** Chronic hepatitis C is an urgent health problem in Russia and in the world. The medical and socio-economic significance of this pathology is associated with the steady development and progression of fibrosis and cirrhosis of the liver, as well as hepatocellular cancer. This review article reveals the importance of single-nucleotide gene polymorphisms in the formation of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C.

**Objective.** To identify the importance of genetic predictors of the development and progression of fibrosis and cirrhosis of the liver, as well as hepatocellular cancer in patients with chronic hepatitis C, including those who have achieved a stable virological response against the background of antiviral therapy with direct antiviral drugs.

**Materials and methods.** Current scientific publications of domestic and foreign authors, the results of clinical studies devoted to the study of the clinical significance of various single-nucleotide gene polymorphisms in patients with chronic hepatitis C were used as research material. During the work on the article, an analysis of the literature was carried out, generalization and structuring of the data obtained, including the formation of tables, discussion of the research topic with the formulation of conclusions and outlining the prospects for further study of this topic.

**Conclusion.** Currently, taking into account the high effectiveness of antiviral therapy for chronic hepatitis C with direct antiviral drugs, the quality of life of a patient who has achieved a stable virological response is determined by the presence of liver fibrosis and the risk of cirrhosis and hepatocellular liver cancer. It is becoming important to find a personalized approach to such patients, which allows us to identify predictors of the formation of undesirable outcomes of chronic hepatitis C. Single nucleotide polymorphisms of genes are a promising direction in the study and application as genetic markers of various pathological conditions and diseases.

**Keywords:** chronic hepatitis C, single nucleotide gene polymorphisms, liver fibrosis, hepatocellular carcinoma.

**For citation:** Mannanova I. V., Ponezheva Zh. B., Makashova V. V. The importance of single-nucleotide gene polymorphisms in the formation of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Lechaschi Vrach. 2024; 6 (27): 58-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.6.008>

**Conflict of interests.** Not declared.

Хронический гепатит С (ХГС) остается важной проблемой здравоохранения в России и мире. Медицинская и социально-экономическая значимость этой патологии связана с неуклонным развитием и прогрессированием фиброза и цирроза печени (ФП и ЦП), а также гепатоцеллюлярного рака (ГЦР).

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире проживают около 80 млн инфицированных вирусом гепатита С (ВГС). При естественном течении заболевания через 15-20 лет у каждого пятого больного ХГС развивается ФП, при этом крайне неблагоприятным фактором является наличие высокого риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) – в 30 раз чаще у пациентов с ФП. По некоторым данным, у 10-20% инфицированных ВГС формируется ГЦК [1].

В последние годы в РФ отмечается тенденция к снижению заболеваемости и выявлению новых случаев инфицирования ВГС. По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году», заболеваемость ХГС в указанный период снизилась более чем в 2 раза, составив

16,3 случая на 100 тыс. населения. В 2022 г. Правительством РФ был разработан и утвержден «План мероприятий по борьбе с хроническим гепатитом С», который служит основой для проведения мероприятий, в том числе направленных на совершенствование оказания медицинской помощи больным ХГС.

Противовирусная терапия (ПВТ) препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) позволяет достигать устойчивого вирусологического ответа (УВО) в 98-100% случаев, однако остается нерешенной проблема прогрессирования ФП и формирования ГЦК. Также следует учитывать, что, несмотря на стратегии раннего начала ПВТ, в реальной клинической практике сохраняется приоритетность назначения терапии пациентам с выраженным ФП (F 3-4). В настоящее время в РФ получают лечение около 5-6% больных ХГС.

ПВТ ПППД обеспечивает высокую противовирусную эффективность, однако не у всех пациентов УВО предполагает значимые результаты по регрессу стадии ФП. Таким образом, качество жизни пациента определяется формированием и прогрессированием ФП и ЦП, а также наличием риска развития ГЦК.

Согласно стратегии ВОЗ по элиминации ВГС-инфекции в мире, а также «Плану мероприятий по борьбе с хроническим гепатитом С», разработанному Правительством РФ, была поставлена цель сократить случаи новых заражений ВГС до 350 тысяч и случаев смертности до 140 тысяч к 2030 г. Несколько осуществима данная цель в реальной практике – остается дискуссионным вопросом. Математическое моделирование для прогнозирования бремени декомпенсированного ЦП в исходе ХГС продемонстрировало увеличение числа случаев с 148 тысяч в 2020 г. до 174 тысяч к 2030 г. во всем мире. А моделирование распространенности ВГС-инфекции показало, что глобальная цель ликвидации гепатита С к 2030 г. вряд ли будет достигнута при сохранении текущих тенденций [2].

По данным разных авторов за период исследований с 2016 по 2021 г. с общим количеством пациентов более 90 тыс., ежегодная частота развития ГЦК у пациентов с ХГС после достижения УВО на фоне ПППД составила 0,47-4,9 случая на 100 тыс. населения [3].

В настоящее время ответ на вопрос о влиянии ПППД на снижение рисков развития ГЦК остается неоднозначным. По одним данным частота развития ГЦК после достижения УВО снижается до 0,2-4% за первый год после полной эрадикации ВГС [4, 5], другие авторы описывают формирование рецидивов ГЦР при полной эрадикации вируса [6]. Но ни одно исследование не установило достоверной связи эрадикации ВГС со снижением частоты рецидивов ГЦК.

H. Innes. и соавт. в ретроспективном исследовании при участии около 50 тыс. пациентов с ХГС продемонстрировали, что даже через 10 лет и более после достижения УВО риск развития ГЦК остается более высоким, нежели в общей популяции [7].

Большинство исследователей солидарны во мнении, что пациенты после успешно проведенной ПВТ с наличием ФП должны подвергаться регулярному мониторингу. И на этом этапе важно найти прогностические факторы прогрессирования ФП и формирования ГЦР *de novo* либо его рецидива.

Наличие риска развития ФП и ГЦК зависит от ряда различных факторов – продолжительности инфицирования ВГС, выраженности вирусной нагрузки, генотипа ВГС, возраста на момент заражения, пола, употребления алкоголя, некоторых сопутствующих заболеваний и др., а также генетических факторов (табл. 1).

Доказано, что воздействие ВГС на гепатоцит приводит к эпигенетическим изменениям, заключающимся в нарушении регуляции метилирования ДНК, и изменениям структуры гистоновых белков кора – H3K27ac, H3K9Ac, H3K4Me3, связанных с процессами экспрессии и трансляции мРНК. При этом даже после эрадикации ВГС изменения H3-гистонов сохраняются, что является риском развития ГЦК [23, 24]. Сообщается, что у пациентов с ГЦК выше доля выявления мутаций β-катенина, белка p53 и промотора гена *TERT*, активирующего теломеразу [8].

Таким образом, онкогенная трансформация гепатоцитов с развитием ГЦК в исходе ХГС является результатом многофакторного взаимодействия непосредственного влияния ВГС, врожденного и адаптивного звеньев иммунной системы и генетических факторов. А с учетом успешной элиминации ВГС-инфекции дальнейшее развитие ФП и ГЦК определяется генетической предрасположенностью пациента.

Одним из направлений персонализированного подхода к ведению пациентов с ХГС является идентификация генетических факторов как прогностических маркеров высокого

Таблица 1. **Факторы риска развития ГЦК [таблица составлена авторами] / Risk factors for HCC development [table compiled by the authors]**

Факторы риска	Источник литературы
<b>Наиболее частый:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Цирроз печени в стадии суб- и декомпенсации в исходе вирусных гепатитов В, С и D</li> <li>Мужской пол</li> <li>Монголоидная раса</li> <li>Латиноамериканская этническая группа</li> </ul>	[8-10] [8-11] [12] [13]
<b>Менее значимые:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Пожилой возраст</li> <li>Злоупотребление алкоголем</li> <li>Курение</li> <li>Сахарный диабет 2-го типа</li> <li>Наркомания</li> </ul>	[9, 10, 14, 16] [15]
<b>Лабораторные предикторы:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Высокий уровень билирубина</li> <li>Высокий уровень альфа-фетопротеина (AFP): уровень более 10 нг/мл после достижения УВО отражает очень высокий риск развития ГЦК</li> <li>Низкий уровень альбумина</li> <li>Низкий уровень тромбоцитов</li> <li>Высокий уровень дез-гамма-карбоксипротромбина (DCP, PIVKA-II)</li> </ul>	[17-20] [21] [22]

риска развития ГЦК и отсутствия регресса ФП и ЦП после проведенной терапии.

Изучение одноклеточных полиморфизмов в генах (SNP) – изменений в один нуклеотидный остаток (A, T, G или C) в последовательности ДНК – является перспективным направлением для их применения в качестве генетических маркеров различных патологических состояний и заболеваний. Наличие SNP меняет функциональность генов и может влиять на предрасположенность или, наоборот, устойчивость к различным инфекционным агентам [25].

Количество описанных SNP в геноме человека в настоящее время превышает 30-40 млн. При изучении ХГС особое внимание уделяется одноклеточным полиморфизмам в генах, кодирующих про- и антифагогенные факторы, а именно интерфероны и цитокины (фактор некроза опухоли альфа – ФНО-α, хемотактический белок и др.) как основным участникам противовирусного иммунитета.

В ряде исследований, посвященных изучению одноклеточных полиморфизмов генов ключевых фиброгенных цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста-*b1* (TGF-*b1*), ФНО-α, интерлейкины-10, 6, 28B (ИЛ-10, 6, 28B), и интерферон гамма (ИФН-γ) [26], показано прогностическое влияние различных SNP на прогрессирование ФП и ГЦК у пациентов с ХГС.

#### Трансформирующий фактор роста-*b1* (TGF-*b1*)

Некоторые полиморфизмы, обнаруженные как в кодирующих, так и в некодирующих областях гена *TGF-b1*, были связаны с накоплением этого цитокина в плазме пораженных гепатоцитов. Обнаружено, что повышенный уровень *TGF-b1* в сыворотке крови больных ЦП наблюдался у пациентов с генотипом *TGF-b1* (-509T/-509T по сравнению с -509C/-509T). Продемонстрировано, что у обладателей генотипов -509C/-509C и носителей аллеля -509T предрасположенность к прогрессированию ЦП и ГЦК в 7 раз выше, чем у носителей аллеля -509C [27].

### Фактор некроза опухоли альфа

Профиброгенный цитокин ФНО- $\alpha$  участвует в процессах воспаления, апоптоза и метаболической регуляции при фиброгенезе. Исследования показывают, что SNP при ФНО- $\alpha$  -308 (G>A) коррелирует с выраженной скоростью прогрессирования ФП: аллель -308A связана с пятикратным увеличением риска развития ЦП у больных ХГС [28].

### Интерферон- $\gamma$ (ИФН- $\gamma$ )

Наиболее изучены полиморфизмы ИФН- $\gamma$  +874T/+874A и +2109C/+2109A. Больные ХГС с ЦП и/или ГЦК в основном были носителями гомозиготных и гетерозиготных вариантов ИФН- $\gamma$  (+874T/+874T и +874T/+874A). При таком варианте SNP у больных ХГС наблюдается низкий уровень сывороточного ИФН- $\gamma$ , что не позволяет обеспечивать необходимый иммунный ответ против ВГС [29].

### Интерлейкин-10 (ИЛ-10)

Промоторная область гена ИЛ-10 содержит три SNP (-819C/T, -1082G/A и -592C/A), которые, как было показано в нескольких исследованиях, оказывают влияние на экспрессию генов, что обеспечивает изменение продукции цитокина посредством специфического транскрипционного фактора. Аллели -819/C, -1082/G и -592/C могут быть связаны с увеличением продукции ИЛ-10 в исследованиях *in vitro* [30].

### Интерлейкин-28В (ИЛ-28В)

Показано, что у больных ХГС с вариантом SNP CC ИЛ-28В (rs12979860) наблюдается высокая вероятность достижения спонтанного клиренса ВГС, выраженный воспалительный процесс с повышенными уровнями печеночных ферментов, а также быстрый ответ на ПВТ с препаратаами интерферонов по сравнению с вариантами, не относящимися к С [31]. Достоверно показано, что у носителей аллеля TT rs12979860 риск формирования ГЦР в исходе ХГС в 4,7 раза выше [32].

### Интерлейкин-6 (ИЛ-6)

Обнаружено, что SNP -174C/-174C, связанный с низкой выработкой ИЛ-6, наблюдается при спонтанном клиренсе ВГС, тогда как высокий уровень сывороточного ИЛ-6 сопровождается веремией и имеет место при полиморфизмах GG и GC. Также была показана взаимосвязь варианта SNP -174 G/C с развитием ЦП и ГЦК у пациентов с ХГС [33].

Многие исследователи предполагают, что однонуклеотидные полиморфизмы стоит рассматривать как генетические маркеры прогрессирования ФП и формирования ГЦК в комплексе, тем самым обеспечивая большую прогностическую эффективность.

Huang и соавт. провели исследование по выявлению риска развития ЦП. Для этого была разработана панель из маркеров, показавших наибольшее прогностическое значение у пациентов европеоидной расы. Для каждого исследуемого был рассчитан показатель риска развития ЦП (CRS). Из 361 маркера удалось выявить 7 наиболее значимых показателей (табл. 2), совокупность которых продемонстрировала положительную прогностическую ценность от 82% до 96% при диагностике ЦП. Прогностическая эффективность индекса CRS была выше по сравнению с клиническими факторами при дифференциации высокого и низкого риска развития ЦП у пациентов с ХГС [34].

Применение таких индексов, как CRS у пациентов с ХГС, может значительно облегчить мониторинг и тактику ведения больных с признаками ФП после проведенной терапии. Это исследование повлекло за собой дальнейшее изучение выделенных SNP у больных ХГС на разных когортах пациентов. Некоторые авторы даже разделяют SNP на профибротические, влияющие на быстрое развитие ФП, и противофибротические, ассоциированные с медленным прогрессированием ФП [35].

В 2021 г. было проведено клиническое исследование, в котором индекс CRS оценивался методом генотипирования с помощью анализа аллельной дискриминации у 243 пациентов с ВГС-инфекцией: у 164 пациентов без ГЦК, но с разной степенью ФП и у 79 больных ГЦК. Целью исследования было не только показать эффективность оценки CRS, но и сравнить ее с диагностической точностью индексов APRI и FIB-4. В результате исследования все три индекса показали высокую корреляционную связь с выраженным ФП и ЦП, однако CRS дает большую возможность для дифференцировки степени ФП (начальные стадии и выраженный фиброз), а также ГЦК. Комбинация CRS, APRI и FIB4 не показала корреляционных взаимосвязей – AUC 0,63 ( $p < 0,0001$ ) в прогнозе ФП, а в прогнозе ГЦК имела слабую корреляционную связь. Индекс FIB-4 был сопоставим по уровню диагностической точности ФП с оценкой CRS [36].

Galal и соавт. проанализировали взаимосвязь показателей риска ЦП (CRS), основанных на корреляции семи однонуклео-

Таблица 2. Общие сведения об однонуклеотидных полиморфизмах генов (7 SNP) в индексе риска развития цирроза (CRS) [таблица составлена авторами] / General information on single nucleotide polymorphisms of genes (7 SNPs) in the cirrhosis Risk Index (CRS) [table compiled by the authors]

Ген		Биологическая функция гена
AZIN1 Антазимный ингибитор	rs62522600 (Chr8)	Биосинтез полиаминов, пролиферация клеток
TLR4 Толл-подобный рецептор 4	rs4986791 (Chr9)	Активация врожденных иммунных реакций (рецепторы распознавания патогенов), воспаление, канцерогенез
TRPM5 Рецептор катионных каналов переходного потенциала-5	rs886277 (Chr11)	Специфические физиологические функции печени
AP3S2 Белковый комплекс-3, связанный с адаптером, субъединица сигма 2	rs2290351 (Chr15)	Транспорт сигнальных молекул
DESGS1 Дегенеративная липиддесатураза гомолога-1	rs4290029 (Chr1)	Липидный обмен и транспорт, рост клеток
STXBP5L Синтаксин-связывающий белок-5	rs17740066 (Chr3)	Ингибитор эндотелиальный экзоцитоз
AQP2 Аквапорин-2	rs2878771 (Chr12)	Реабсорбция воды, регуляция вазопрессина

тидных полиморфизмов генов, с изменениями паренхимы печени после проведенной ПВТ ПППД у пациентов с ХГС [37]. В исследовании принимали участие пациенты с ХГС через 3 месяца после завершения ПВТ ПППД, разделенные на три группы: в первую вошли больные с отрицательной ПЦР ВГС, во вторую – с выявленным ВГС в мононуклеарных клетках периферической крови, в третью – с положительной ПЦР ВГС. В результате первая группа показала достоверную связь с низкими значениями CRS, вторая сочеталась с промежуточными значениями CRS, а высокие значения CRS были обнаружены в третьей группе.

При оценке FIB-4 во всех группах высокие значения CRS были связаны с выраженным ФП по сравнению со средними и низкими категориями CRS. Таким образом, было продемонстрировано, что высокий индекс CRS достоверно связан с выраженным ФП и персистенцией ВГС в сыворотке крови. Низкий индекс CRS характерен для начальных стадий ФП и сопровождается отрицательной вирусной нагрузкой. Определение однонуклеотидных полиморфизмов генов, входящих в оценку CRS, можно использовать в качестве прогностического маркера прогнозирования течения ХГС у пациентов после проведенного лечения.

Однако не только сочетание описанных выше однонуклеотидных полиморфизмов демонстрирует взаимосвязь с темпами прогрессирования ФП. В РФ были проанализированы SNP генов *CAT* -262G/A (rs1001179), *GPX4* -718C/T (rs713041), ИЛ-28B в регионе С/Т (rs12979860) и *VEGFA* в регионе – 634G/C (rs2010963) в исследовании с участием 92 пациентов с ХГС [35]. В ходе исследования была выявлена ассоциация риска прогрессирования ФП с сочетанным носительством *CAT* -262G/A (rs1001179) и *GPX4* -718C/T (rs713041).

В другом исследовании было установлено, что комбинация однонуклеотидных полиморфизмов генов CC SMAD (rs4939827), CC ИЛ-4 (rs2243250) и GG ФНО- $\alpha$  (rs1800620) у пациентов с ХГС обуславливала медленное прогрессирование ФП, а у носителей сочетания вариантов TT ИЛ-4 (rs2243250), AA ФНО- $\alpha$  (rs1800620), TT SMAD (rs4939827) ФП развивался с большей вероятностью и скоростью прогрессирования [38].

По данным С. И. Малова, спонтанный клиренс наиболее характерен для носителей CC-генотипа rs12979860 IFNL3, TT-генотипа rs8099917 IFNL3, TT/TT-генотипа rs368234815 IFNL4 и GG-генотипа rs13126816 TLR3 независимо от пола и этнической принадлежности. А более высокий риск развития ГЦК наблюдается при наличии вариантов SNP AA-генотипа rs11077 XPO5 в группе русских обоих полов и С-аллеля rs2267531 GPC3 у мужчин в этнической группе якутов [3].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные работы по изучению однонуклеотидных полиморфизмов генов у больных ХГС показывают перспективность и клиническую значимость этих генетических маркеров для прогноза развития ЦП и ГЦК. Учитывая, что ХГС мультифакторное заболевание, рассматривать SNP как изолированные маркеры не представляется возможным, свою прогностическую ценность они имеют в ассоциации с общими факторами риска и в комбинации нескольких однонуклеотидных полиморфизмов генов. Также стоит учитывать, что генетические варианты различаются в зависимости от рас и этнических групп.

Дальнейшее развитие этого направления позволит персонализированно подходить к ведению пациентов с ХГС путем анализа не только клинико-лабораторных проявлений забо-

левания, но и оценки генетических предикторов развития и прогрессирования ЦП и ГЦК. **ЛВ**

### Вклад авторов:

Маннанова И. В. принимала участие в разработке концепции статьи, сборе и анализе литературных данных, написании текста. Ж. Б. Понежева участвовала в разработке концепции статьи, анализе данных, редактировании и утверждении окончательного варианта статьи. В. В. Макашова принимала участие в анализе литературных данных, в редактировании текста статьи.

### Contribution of the authors:

I. V. Mannanova took part in the development of the concept of the article, the collection and analysis of literary data, and the writing of the text. Zh. B. Ponezheva participated in the development of the concept of the article, data analysis, editing and approval of the final version of the article. V. V. Makashova took part in the analysis of literary data, in the editing of the text of the article.

## Литература/References

1. Kamp W. M., Sellers C. M., Stein S., et al. Direct-acting antivirals improve overall survival in interventional oncology patients with hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *J. Vasc. Intervent. Radiol.* 2020; 31: 953-960.
2. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 7: 396-415.
3. Малов С. И. Клинико-патогенетическое и прогностическое значение биомаркеров при гепатите с и ассоциированных с ним заболеваниях. Диссертация на соис. уч. ст. д.м.н. 2022. С. 25-26.  
Malov S. I. Clinical-pathogenetic and prognostic value of biomarkers in hepatitis C and associated diseases. Dissertation for a thesis for the degree of Doctor of medical sciences. 2022. P. 25-26. (In. Russ.)
4. Ooka Y., Miho K. Prediction of the very early occurrence of HCC right after DAA therapy for HCV infection. *Hepatol. Int.* 2018; 12: 523-530.
5. Mohamed Darwish Ahmed Abd Alla, Reham M. Dawood, Hassan Abd El-Hafez Rashed, et al. Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antivirals plus ribavirin eliminates viral RNA from peripheral blood mononuclear cells and reduces virologic relapse in diverse hepatic parenchymal changes. *Arch Virol.* 2021; 166 (4): 1071-1081. DOI: 10.1007/s00705-021-04969-4.
6. Ashraf O. Abdelaziz, Mohamed M. Nabil, Ahmed H. Abdelmaksoud, Hen, et al. De-novo versus recurrent hepatocellular carcinoma following direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 30 (1): 39-43. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001004.
7. Innes H., Jepsen P., McDonald S., et al. Performance of models to predict hepatocellular carcinoma risk among UK patients with cirrhosis and cured HCV infection. *JHEP Rep.* 2021; 6 (3): 100384.
8. Llovet J. M., Kelley R. K., Villanueva A., et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021; 1 (7): 6.
9. McGlynn K. A., Petrick J. L., El-Serag H. B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2021; 1 (73): 4-13.
10. Sagnelli E., Macera M., Russo A., et al. Epidemiological and etiological variations in hepatocellular carcinoma. *Infection.* 2020; 1 (48): 7-17.
11. Watandabe T., Tokumoto Y., Joko K., et al. Sex difference in the development of hepatocellular carcinoma after direct-acting antiviral therapy in patients with HCV infection. *J Med Virol.* 2020. DOI: 10.1002/jmv.25984.
12. Baatarkhuu O., Gerelchimeg T., Munkh-Orshikh D., et al. Epidemiology, genotype distribution, prognosis, control, and management of viral hepatitis B, C, D, and hepatocellular carcinoma in Mongolia. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2018; 1 (8): 57-62.
13. Russo F. P., Zanetto A., Pinto E., et al. Hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis: Where do we stand? *Int J Mol Sci.* 2022; 1 (23): 500.

14. Kanwal F., Kramer J. R., Asch S. M., et al. Long-term risk of hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with direct acting antiviral agents. *Hepatology*. 2020; 1 (71): 44-55.
15. Ogawa E., Nomura H., Nakamura M., et al. Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients Aged 75-84 Years With Chronic Hepatitis C Treated With Direct-Acting Antivirals. *J Infect Dis*. 2022; 226 (3): 431-440. DOI: 10.1093/infdis/jiaa359.
16. Petrick J. L., Florio A. A., Znaor A., et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978-2012. *Int J Cancer*. 2020; 2 (147): 317-330.
17. Ташиполотова А. Ш., Суранбаева Г. С. Роль вирусных гепатитов в развитии цирроза печени. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019; 7: 68-72.
- Tashipolotova A. Sh., Suranbaeva G. S. The role of viral hepatitis in the development of liver cirrhosis. Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovanii. 2019; 7: 68-72. (In Russ.)
18. Ioannou G. N., Beste L. A., Green P. K., et al. Increased risk for hepatocellular carcinoma persists up to 10 years after HCV eradication in patients with baseline cirrhosis or high FIB-4 scores. *Gastroenterology*. 2019; 5 (157): 1264-1278.
19. Muzica C. M., Stanciu C., Huiban L., et al. Hepatocellular carcinoma after direct-acting antiviral hepatitis C virus therapy: A debate near the end. *World J Gastroenterol*. 2020; 43 (26): 6770-6781.
20. Tanaka Y., Ogawa E., Huang C. F., et al. HCC risk post-SVR with DAAs in East Asians: Findings from the REAL-C cohort. *Hepatol Int*. 2020; 6 (14): 1023-1033.
21. Pons M., Rodríguez-Tajes S., Esteban J. I., et al. Non-invasive prediction of liver-related events in patients with HCV-associated compensated advanced chronic liver disease after oral antivirals. *J Hepatol*. 2020; 3 (72): 47-480.
22. Bayart J. L., Mairesse A., Gruson D., et al. Analytical performances and biological variation of PIVKA-II (des-y-carboxy-prothrombin) in European healthy adults. *Clin Chim Acta*. 2020; 509: 264-267.
23. Koike K., Tsutsumi T. The oncogenic role of hepatitis C virus. *Recent Results Cancer Res*. 2021; 217: 91-105.
24. Virzi A., Gonzalez-Motos V., Tripone S., et al. Profibrotic signaling and HCC risk during chronic viral hepatitis: Biomarker development. *J Clin Med*. 2021; 5 (10): 977.
25. Шербо С. Н., Тищенко А. Л., Шербо Д. С. и соавт. Генетическая предрасположенность и устойчивость к некоторым инфекционным заболеваниям. I. СПИД. Медицинский алфавит. 2019; 2 (23): 6-10.
- Shcherbo S. N., Tishenko A. L. Shcherbo D. S., et al. Genetic predisposition and resistance to certain infectious diseases. I. AIDS. Medical alphabet. 2019; 2 (23): 6-10. (In Russ.)
26. Dawood R. M., El-Meguid M. A., Salum G. M., et al. Key Players of Hepatic fibrosis. *J Interf Cytokine Res*. 40: 472-489. DOI: 10.1089/jir.2020.0059.
27. Ma J., Liu Y. C., et al. TGF-beta1 polymorphism 509 C>T is associated with an increased risk for hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients. *Genet Mol Res*. 2015; 14: 4461-4468.
28. Jeng J. E., Tsai J. F., et al. Tumor necrosis factor-alpha polymorphism is associated with advanced hepatic fibrosis and higher risk for hepatocellular carcinoma. *Neoplasia*. 2007; 9: 987-992.
29. Bouzgarrou N., Hassen E., et al. Combined analysis of interferon-gamma and interleukin-10 gene polymorphisms and chronic hepatitis C severity. *Hum Immunol*. 2009; 70: 230-236.
30. Fakhraie G., Parvini F., et al. Association of IL-10 gene promoter polymorphisms with susceptibility to pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliative and primary open-angle glaucoma. *BMC Med Genet*. 2020; 21: 32.
31. Noureddin M., Wright E. C., et al. Association of IL28B genotype with fibrosis progression and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C: a longitudinal analysis. *Hepatology*. 2013; 58: 1548-1557.
32. Simili A., Mazzella G., Ravaioli F., et al. Interleukin 28 polymorphisms and hepatocellular carcinoma development after direct acting antiviral therapy for chronic hepatitis C. *J Gastrointest Liver Dis*. 2019; 4 (28): 449-456.
33. Giannitrapani L., Soresi M., et al. Genetic association of interleukin-6 polymorphism (-174 G/C) with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 2449-2455.
34. Huang H., Shiffman M. L., Friedman S., et al. A 7 gene signature identifies the risk of developing cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007; 46: 297-306. DOI: 10.1002/hep.21695.
35. Булатова И. А., Шевлюкова Т. П., Щекотова А. П. и соавт. Наличие генетических маркеров CAT свидетельствует об ускоренных темпах прогрессирования фиброза печени у больных хроническим гепатитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 189 (5): 39-43. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-189-5-39-43.
- Bulatova I. A., Shevlyukova T. P., Shchekotova A. P., et al. Presence of CAT genetic markers as an indicator of accelerated rate of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021; 189 (5): 39-43. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-189-5-39-43. (In Russ.)
36. Dawood R. M., Salum G. M. Development of a gene signature for predicting cirrhosis risk score of chronic liver disease associated with HCV infection in Egyptians. *Microb Pathog*. 2021; 153: 104805. DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104805.
37. Galal A. S., Reham M. Dawood, Mostafa K. E., et al. Recognition of 7 genes signature (Cirrhosis Risk Score) in the diagnosed non-responders to DAAs therapy by intra-PBMCs nested HCV RNA PCR. *J Genet Eng Biotechnol*. 2023; 21 (1): 89. DOI: 10.1186/s43141-023-00544-3.
38. Усыченко Е. Н. Модель прогнозирования прогресса фиброза печени на основании биохимических и генетических критерий у больных хроническим гепатитом C. *Georgian Med. News*. 2020; 308: 63-67.
- Usychenko E. N. Model for predicting the progress of liver fibrosis on the basis of biochemical and genetic criteria in patients with chronic hepatitis C. *Georgian Med. News*. 2020; 308: 63-67. (In Russ.)

#### Сведения об авторах:

**Маннанова Ирина Владимировна**, к.м.н., научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; irinasemenova07@rambler.ru

**Понежева Жанна Бетовна**, д.м.н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; doktorim@mail.ru

**Макашова Вера Васильевна**, д.м.н, профессор, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; veramakashova@yandex.ru

#### Information about the authors:

**Irina V. Mannanova**, Cand. of Sci. (Med.), Researcher at the Clinical Department of Infectious Pathology, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; irinasemenova07@rambler.ru

**Zhanna B. Ponezheva**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Clinical Department of Infectious Pathology, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; doktorim@mail.ru

**Vera V. Makashova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; veramakashova@yandex.ru

Поступила/Received 21.03.2024

Поступила после рецензирования/Revised 25.04.2024

Принята в печать/Accepted 06.05.2024