

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА ИЛ-28В, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ВИРУСОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ

К.В. Жданов, Д.А. Гусев, К.В. Козлов, В.С. Сукачев, А.В. Шекуров, С.С. Жабров, Д.М. Шахманов, Д.В. Берг, К.С. Иванов, Ю.И. Ляшенко, Т.М. Зубик
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Relationship between gene polymorphism of IL-28B and clinical, laboratory, virologic parameters in patients with chronic HCV-infection

K.V. Zhdanov, D.A. Gusev, K.V. Kozlov, V.S. Sukachyov, A.V. Shekurov, S.S. Zhabrov, D.M. Shakhmanov, D.V. Berg, K.S. Ivanov, Yu.I. Lyashenko, T.M. Zubik
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме. С целью изучения клинико-лабораторной и вирусологической характеристики хронической HCV-инфекции в зависимости от полиморфизмов гена ИЛ-28В было обследовано 104 больных. У 70 пациентов (50 — с генотипом 1 и 20 — с генотипами 2 и 3), получавших пегилированный интерферон-α2а (ПИФН) и рибавирин (РБВ), оценивалась частота устойчивого вирусологического ответа (УВО).

По результатам проведенного исследования было установлено, что у больных ХГС отмечалась достаточно высокая частота регистрации «благоприятных» в прогностическом плане однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs12979860 CC (23,1 %) и rs8099917 TT гена ИЛ-28В (50,9 %). На фоне противовирусной терапии ПИФН и РБВ частота формирования УВО у пациентов с ХГС (генотип 1) и ОНП CC по rs12979860 (82,4 %) статистически значимо превышала эффективность лечения больных без данного полиморфизма (45,5 %). При хронической HCV-инфекции (генотипы 2 и 3) УВО достоверно чаще наблюдался у пациентов, имеющих как полиморфизм гена IL28B CC rs12979860, так и TT по rs8099917 (88,8 %).

Ключевые слова: ХГС, противовирусная терапия, IL28B.

Abstract. For the purpose of clinical laboratory and virologic characteristics of chronic HCV-infection, depending on the gene polymorphisms of IL-28B were examined 104 patients. In 70 patients (50 — with genotype 1 and 20 — with genotypes 2 and 3) treated with pegylated interferon-α2a (PIFN) and ribavirin (RBV), evaluated the frequency of sustained virologic response (SVR).

According to the results of the study it was found that the patients with HCV had a sufficiently high frequency of registration of «favorable» prognostic single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs12979860 CC (23.1 %) and rs8099917 TT gene IL-28B (50.9 %). On therapy of PIFN and RBV SVR frequency rate in patients with chronic hepatitis C (genotype 1) and SNPs CC rs12979860 (82.4 %) was significantly higher than the efficiency of treatment in patients without this polymorphism (45.5 %). In chronic HCV-infection (genotypes 2 and 3) SVR was observed significantly more frequently in patients who have both IL28B CC polymorphism rs12979860, and TT for rs8099917 (88.8 %).

Key words: chronic hepatitis C antiviral therapy, IL28B.

Введение

Вирусный гепатит С входит в число социально значимых заболеваний. По оценке ВОЗ, в мире 170 млн людей, или 3% населения, инфицированы вирусом гепатита С (HCV, ВГС). Ежегодно регистрируют 3–4 млн новых случаев заражения. Хроническая HCV-инфекция снижает трудоспособность, повышает риск развития серьезной депрессии, увеличивает затраты медицинских ресурсов, увеличивает смертность. У части больных хроническим гепатитом С (ХГС) развиваются цирроз печени (в том числе декомпенсированный, при котором требуется трансплантация) и гепатоцеллюлярная карцинома, характеризующаяся низкой 5-летней выживаемостью (менее 5%). От ослож-

нений ХГС ежегодно умирают 365 тыс. человек [1–3].

Приведенные данные свидетельствуют о чрезвычайной актуальности данного заболевания, наносящего социально-экономический ущерб государству и снижающего, в конечном итоге, его обороноспособность. Кроме того, необходимо отметить, что среди всей инфекционной патологии в России вирусные гепатиты наносят наибольший экономический ущерб на 1 случай заболевания, а по суммарному экономическому ущербу уступают только гриппу и другим ОРЗ [1, 3].

Отсутствие специфической вакцины, высокий риск развития хронического гепатита (50–80%) и прогрессирования заболевания печени (15–25%), разнообразные системные проявления опреде-

ляют необходимость разработки эффективных методов лечения этой инфекции. Сегодня можно говорить о возможности излечения таких пациентов, так как результаты длительных исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с устойчивым вирусологическим ответом (УВО) на противовирусную терапию (ПВТ) комбинацией пегилированного интерферона- α (ПИНФ) и рибавирина (РБВ) очень редко развивается рецидив инфекции, а также снижается риск прогрессирования заболевания печени [4].

УВО, то есть авиремия через 6 месяцев после окончания ПВТ, служит общепринятой промежуточной («суррогатной») конечной точкой в исследованиях, посвященных анализу эффективности лечения больных гепатитом С [5, 6].

Частота формирования УВО на фоне ПВТ ПИНФ и РБВ у пациентов с ХГС составляет 40–90%, однако на конечные результаты влияет множество факторов со стороны как вируса, так и «хозяина». Например, у больных, инфицированных вирусом гепатита С 2 или 3 генотипа, частота УВО на фоне 24-недельного курса ПВТ составляет 70–90%, а у пациентов с ХГС 1 генотипа – только 40–50% при продолжительности лечения 48 недель [1, 7].

В этой связи, учитывая затратность современных схем ПВТ для бюджетного здравоохранения, появилась необходимость поиска прогностических (положительных/отрицательных) факторов в отношении эффективности лечения.

Хорошо известно, что особенности структуры генов оказывают влияние на клиническую картину, течение и эффективность лечения различных заболеваний [8]. Для поиска однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), ассоциирующихся с развитием определенных заболеваний или их клинических проявлений, проводят полногеномные исследования связей (genom-wide association studies – GWAS). На основании результатов таких исследований создаются базы данных наиболее распространенных гаплотипов (ОНП, встречающихся более чем у 5% населения), ответственных за развитие болезни и ее проявлений [4].

В последние годы в литературе активно обсуждается влияние на эффективность ПВТ генетической вариабельности в области, прилегающей к расположенному в 19-й хромосоме гену интерлейкина 28В (ИЛ-28В), который кодирует трансляцию противовирусного интерферона лямбда-3 (ИФН- λ 3) [9].

В 2009 г. D. Ge et al. выявили в 19-й хромосоме ОНП на расстоянии 3 килобаз от гена ИЛ-28В, которая, с учетом локализации, была обозначена как rs12979860 (база данных dbSNP национального центра биотехнологической информации США). В зависимости от нуклеотида, располагающего-

ся в данном локусе, выделены 2 аллеля: С (цитозин) rs12979860 и Т (тимин) rs12979860. Исходя из комбинации аллелей, возможны 3 варианта генотипа ИЛ-28В: СС, СТ и ТТ. В зависимости от частоты в популяции аллели С rs12979860 являются мажорными, то есть встречаются чаще, а аллели Т rs12979860 – минорными [5, 15].

Первые работы по изучению полиморфизма ИЛ-28В проводились исключительно у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (HCV) генотипа 1. В дальнейшем большинство из них были включены в исследование IDEAL [2]. В рамках данной исследовательской работы на популяции больных ХГС (n=1671) было показано, что у пациентов с генотипом СС rs12979860 гена ИЛ-28В частота УВО на ПВТ составила 82%, а у пациентов с генотипами СТ и ТТ – всего 42% и 32% соответственно [4].

Позднее A.J. Thompson et al. повторно проанализировали обследованную D. Ge популяцию, включив всех, кому было назначено лечение, и показали, что присутствие только одного аллеля С rs12979860 (генотип СТ) мало влияло на эффективность ПВТ [6].

В 2009 г. Y. Tanaka et al. при обследовании японской популяции, инфицированной HCV 1 генотипа, обнаружили в той же 19-й хромосоме вблизи гена ИЛ-28В дополнительную полинуклеотидную последовательность rs8099917, среди аллелей которой Т аллель был мажорным, а G аллель – минорным. У пациентов с генотипом ТТ rs8099917 эффективность ПВТ была выше, чем у пациентов с генотипами TG и GG. У последних УВО не был достигнут в 82% и 100% случаев соответственно. Таким образом, наличие аллеля G rs8099917 является неблагоприятным фактором, позволяющим прогнозировать возможную неэффективность ПВТ ПИНФ и РБВ [7, 10].

В своем исследовании Н. Абе также показал более низкий уровень экспрессии ИЛ-28В в клетках печени у пациентов с генотипом ТТ rs8099917 по сравнению с генотипами TG и GG. Это позволяет использовать в клинической практике ПИНФ для дополнительной стимуляции данного гена при благоприятном генотипе ТТ [11].

В связи с особенностями динамических изменений концентрации РНК HCV у больных ХГС, инфицированных HCV 1-го генотипа, при генотипе пациента СС по ОНП rs12979860 и генотипе ТТ по ОНП rs8099917 наблюдается большая частота УВО – наиболее важного прогностического фактора ответа на ПВТ [11, 12].

В 2010 г. в результате крупного исследования (n>1000) Н. Tilmann et al. отметили, что аллель С встречается реже у пациентов HCV 1 генотипа, а также установили, что частота спонтанной элиминации HCV у пациентов с генотипом СС была

выше, чем у пациентов с генотипами СТ и ТТ ОНП rs12979860 [2].

Позднее D. Grebely et al. изучали роль генетического полиморфизма ИЛ-28В как предиктора УВО и клиренса HCV (индуцированного лечением) у 163 пациентов с хроническим гепатитом С. В том же исследовании другая группа из 132 пациентов не получала ПВТ, при этом спонтанная элиминация вируса наблюдалась у 30 (23%) из 132 пациентов. Частота ее составила 0%, 11% и 32% у пациентов с генотипами GG, TG и TT для полиморфизмов rs8099917 гена ИЛ-28В соответственно. Важно отметить, что в данном исследовании была выявлена связь полиморфизма ИЛ-28В со спонтанным клиренсом вируса гепатита С, а не с выздоровлением, индуцированным ПВТ. Поэтому у пациентов с генотипами GG и TG ОНП rs8099917 обоснована более ранняя ПВТ, учитывая низкую вероятность спонтанного клиренса вируса [1, 5].

На сегодняшний день остается актуальным вопрос о выборе оптимальной длительности стандартной двойной схемы ПВТ у больных с HCV 1 генотипа.

Ретроспективный анализ крупных рандомизированных исследований свидетельствует о том, что частота УВО зависит от длительности ПВТ ПИФ и РБВ после клиренса (полного исчезновения из крови) РНК HCV. Соответственно, терапия может быть сокращена, если пациент быстро отвечал на лечение, или, наоборот, увеличена при наличии медленного вирусологического ответа. В связи с этим в руководстве EASL (Европейской ассоциации по изучению печени) у пациентов с HCV 1 генотипа, у которых удается достичь быстрого вирусологического ответа (клиренс РНК HCV с 4-й недели ПВТ), рекомендуется сократить длительность стандартной ПВТ до 24 недель при наличии низкой исходной вирусной нагрузки (<400 000 – 800 000 МЕ/мл). В то же время при замедленном клиренсе РНК HCV (сохранении вiremii через 12 недель и элиминации вируса к 6 месяцам лечения) возможно увеличение длительности ПВТ до 48 – 72 недель [13 – 16].

Цель исследования — изучение клинико-лабораторной и вирусологической характеристики хронической HCV-инфекции в зависимости от полиморфизмов гена ИЛ-28В.

Материалы и методы

Было обследовано 104 больных, из них 94 мужчин (90,3%) и 10 женщин (9,7%) в возрасте от 20 до 50 лет (средний возраст $35,1 \pm 1,5$ лет).

В зависимости от генотипа вируса гепатита С больные были представлены следующим образом: с генотипом 1 — 70 (67,3%) пациентов; с генотипом 3 — 30 больных (28,8%), с генотипом 2 —

4 (3,9%). Учитывая клиническую целесообразность, пациенты с 2 и 3 генотипами ВГС были объединены в одну группу (не 1 генотип).

Активность репликации ВГС до начала ПВТ у больных с генотипом 1 HCV составила $1,3 \pm 0,51 \times 10^6$ МЕ/мл; у пациентов с генотипами 2 и 3 (не 1 генотип) — $0,68 \pm 0,23 \times 10^6$ МЕ/мл.

По стадиям заболевания больные распределились следующим образом: F1 — 25 человек (24,1%), F2 — 46 (44,2%), F3 — 25 (24,1%), F4 — 8 пациентов (7,6%).

Обследование пациентов включало в себя: общий осмотр и осмотр по системам и органам, клинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, серологическую диагностику (определение антител к HCV методом ИФА с использованием стандартных тест-систем), инструментальные исследования (УЗИ органов брюшной полости). Кроме того, пациентам была проведена молекулярно-биологическая диагностика по определению качественного и количественного содержания РНК HCV, его генотипирование (методом обратной транскрипции и ПЦР). А для анализа частоты встречаемости ОНП rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В выполнены молекулярно-генетические исследования лимфоцитов периферической крови (с использованием метода дифференциальной окраски хромосом и ПЦР) [17].

70 пациентов (50 — с генотипом 1 и 20 — с генотипами 2 и 3) получали ПИФН- $\alpha 2a$ по 180 мкг подкожно 1 раз в неделю и РБВ 800 – 1200 мг (в зависимости от генотипа вируса и массы тела) внутрь ежедневно в течение 24 – 48 недель.

Больные были распределены в две группы (в зависимости от инфицирования 1 или не 1 генотипом HCV) и в четыре подгруппы (в зависимости от наличия у них генотипов СС и не-СС по ОНП rs12979860, ТТ и не-ТТ по ОНП rs8099917).

В зависимости от принадлежности пациентов к той или иной группе и подгруппе, была дана характеристика основным клинико-лабораторным и вирусологическим показателям.

Также был проведен сравнительный анализ эффективности ПВТ (в зависимости от генотипов полиморфизмов гена ИЛ-28В) внутри каждой из двух групп пациентов с хронической HCV-инфекцией на 24-й неделе после завершения лечения (УВО).

Полученные данные накапливались и подвергались статистической обработке на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 для Windows. Оценка значимости различий проводилась по критериям Стьюдента и хи-квадрат (χ^2) [18].

Результаты и обсуждение

По результатам проведенного анализа установлено, что у больных ХГС генотип СС ОНП

rs12979860 гена ИЛ-28В был выявлен у 24 пациентов (23,1%), СТ — у 65 (62,5%), ТТ — у 15 (14,4%). Частота встречаемости ОНП rs8099917 гена ИЛ-28В была представлена следующим образом: генотип ТТ — у 53 пациентов (50,9%), ТГ — у 48 пациентов (46,2%), GG — у 3, 2,9% (рис. 1).

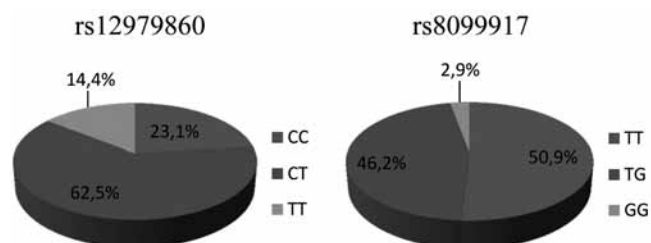


Рис. 1. Частота встречаемости различных вариантов генотипа ОНП гена ИЛ-28В у пациентов с хронической HCV-инфекцией

Изучение распределения по стадии фиброза в зависимости от генетического профиля по ОНП гена ИЛ-28В статистически значимых закономерностей не выявило (табл. 1).

Соотношения частоты встречаемости генотипов ОНП гена ИЛ-28В и генотипов вируса гепатита С представлены в таблице 2.

Анализ результатов, полученных в ходе исследования, показал, что до начала ПВТ у пациентов с 1 генотипом вируса и не-СС профилем по ИЛ-28В, в отличие от больных ХГС с СС полиморфизмом по rs12979860, статистически значимо наблюдались более выраженные изменения углеводного обмена. В то же время ОНП ИЛ-28В СС у больных ХГС с 1-м генотипом достоверно чаще ассоциировался с повышением активности амилазы и лабо-

раторными признаками синдрома холестаза, что позволило предположить, возможно, не связанный с течением HCV-инфекции билиарогенный генез повреждения тканей поджелудочной железы у данных пациентов. Кроме того, было выявлено статистически значимое повышение уровня мочевины крови и более выраженная активность щелочной фосфатазы и ГГТП у пациентов с 1-м генотипом HCV, имеющих не-ТТ профиль по полиморфизму rs8099917 гена ИЛ-28В (табл. 3).

Аналогично были проанализированы клинико-лабораторные показатели у больных ХГС со 2 и 3 генотипами HCV (табл. 4). Так, у пациентов с генотипом СС полиморфизма rs12979860 гена ИЛ-28В статистически значимо был меньше косой вертикальный размер правой доли печени (по данным УЗИ), ниже содержание тромбоцитов крови и более высокий показатель СОЭ, чем у больных с не-СС генотипом.

На следующем этапе исследования эффективность ПВТ у больных ХГС оценивалась в зависимости от ОНП гена, кодирующего ИЛ 28В (rs12979860 и rs8099917). Вирусологические и клинико-лабораторные показатели в динамике были изучены у 50 больных с 1-м генотипом HCV и 20 с генотипами 2 и 3 ВГС, получавших ПВТ ПИФН + Р. Результаты представлены в таблицах 5 и 6.

Как видно из таблицы 5, частота формирования УВО у больных с 1 генотипом HCV, равно как и других промежуточных видов ВО (БВО и пРВО), была статистически значимо выше у пациентов с ОНП СС по rs12979860 ($\chi^2 = 6,27$, $p = 0,012$). Достоверных различий по эффективности ПВТ в зависимости от полиморфизма гена ИЛ28 В rs8099917, а также в структуре различных вариантов отсутствия ответа на лечение получено не было.

Таблица 1

Встречаемость полиморфизмов гена ИЛ-28В на различных стадиях ХГС (абс./%)

Стадия ХГС	ОНП rs12979860			ОНП rs8099917		
	CC	CT	TT	TT	TG	GG
F1 (n = 25)*	4/16	16/64	5/20	13/52	11/44	1/4
F2 (n = 46)	13/28,3	31/67,3	2/4,4	28/60,9	17/36,9	1/2,2
F3 (n = 25)	5/20	15/60	5/20	10/40	14/56	1/4
F4 (n = 8)	2/25	3/37,5	3/37,5	2/25	6/75	0/0

* — у 12 больных стадия заболевания F0-1 установлена с использованием ультразвуковой эластометрии печени.

Таблица 2

Соотношения частоты встречаемости полиморфизмов гена ИЛ-28В и генотипов HCV у больных ХГС (абс., %)

Генотип HCV	ОНП rs12979860			ОНП rs8099917		
	CC	CT	TT	TT	TG	GG
1 генотип	17 (24,3%)	44 (62,9%)	9 (12,8%)	35 (50,0%)	32 (45,7%)	3 (4,3%)
2 и 3 генотипы	7 (20,6%)	21 (61,8%)	6 (17,6%)	18 (52,9%)	16 (47,1%)	0

Таблица 3

**Клинико-лабораторная характеристика лиц, инфицированных 1 генотипом HCV,
в зависимости от полиморфизмов гена ИЛ-28В до начала противовирусной терапии (M±Se)**

Показатель	rs12979860		rs8099917	
	CC	не-CC	ТТ	не-ТТ
ИМТ, кг/м ²	25,23±0,23	26,72±1,42	24,67±1,38	26,99±1,36
КВР правой доли печени (по данным УЗИ), см	10,27±2,12	13,44±0,86	12,06±1,04	13,24±0,91
Эритроциты, ×10 ¹²	4,96±0,17	5,32±0,11	5,08±0,15	5,31±0,11
Гемоглобин, г/л	146,5±17,1	155±14,1	150,42±4,64	152±4,24
Лейкоциты, ×10 ⁹	6,53±2,1	6,0±1,5	7,01±0,42	6,32±0,38
Тромбоциты, ×10 ⁹	190±27,2	201±29,4	174,17±14,39	2212,06±17,17
СОЭ, мм/ч	4,43±1,15	3,79±0,52	4,33±0,82	3,59±0,48
Белок общий, г/л	73,86±1,55	72,22±1,06	74,04±1,19	72,53±1,13
Альбумин, г/л	43,69±0,46	43±0,52	43,63±0,63	42,72±0,48
Глобулин, г/л	29,18±2,13	28,98±1,37	29,73±1,24	29,07±3,07
Билирубин общий, мкмоль/л	17,63±1,84	26±3,1	24,53±3,64	22,13±2,65
АЛТ, ЕД/мл	153,3±35,2	101,3±29,9	111,1±27,5	117,2±19,8
АСТ, ЕД/мл	81,71±14,05	72,74±14,27	72,09±13,76	83,48±15,21
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	121,9±15,4	99,3±18,6	75,1±10,5*	112,4±12,2*
ГГТП, ммоль/л	148,93±15,86	125,83±34,17	79,9±13,4*	145,2±27,3*
Глюкоза, ммоль/л	4,22±0,06*	5,96±0,22*	5,6±0,25	5,97±0,23
Амилаза, ЕД/л	65,17±4,31*	48,07±3,92*	60,67±3,95	48,07±4,24
Креатинин, мкмоль/л	77,8±3,71	80,8±3,1	81,4±4,51	81,56±2,77
Мочевина, ммоль/л	5,63±0,44	6,43±0,63	4,82±0,29*	7,05±0,57*
ПТИ, %	91,26±5,62	92,19±40,26	99,56±5,51	87,31±3,44
Фибриноген, г/л	2,6±0,18	2,73±0,26	2,81±0,26	2,51±0,23
РНК HCV, ×10 ⁶ МЕ/мл	1,78±0,6	1,35±0,8	2,75±1,09	1,4±0,7

* – p<0,05.

Таблица 4

**Клинико-лабораторная характеристика лиц, инфицированных не 1 генотипом HCV,
в зависимости от полиморфизмов гена ИЛ-28В до начала противовирусной терапии**

Показатель	rs12979860		rs8099917	
	CC	не-CC	ТТ	не-ТТ
ИМТ, кг/м ²	25,34±1,03	27,28±1,05	26,16±0,78	26,85±2,55
КВР правой доли печени (УЗИ), см	9,3±1,24*	16,6±0,26*	12,38±1,87	14,1±2,1
Эритроциты, ×10 ¹²	4,98±0,24	5,33±0,12	5,2±0,14	5,3±0,32
Гемоглобин, г/л	146,4±10,04	155,43±2,84	152,5±5,21	151,33±5,78
Лейкоциты, ×10 ⁹	7,18±1,52	7,29±0,33	7,3±0,74	7,53±0,76
Тромбоциты, ×10 ⁹	134±12,25*	245,29±19,14*	190,6±23,39	251±17,16
СОЭ, мм/ч	12,8±4,41*	2,8±0,4*	7,8±2,67	2,67±0,67
Белок общий, г/л	74,26±1,38	73,66±1,07	73,75±0,86	72,53±1,64
Альбумин, г/л	41,9±0,29	45,66±0,55	43,57±0,61	45,93±1,29
Глобулин, г/л	29,4±0,74	27,34±1,42	29,4±1,56	28,1±2,06
Билирубин общий, мкмоль/л	12,98±2,83	19,54±2,26	17,19±2,12	15,33±3,84
АЛТ, ЕД/л	93,68±7,54	74,4±6,99	83,55±6,94	83,33±7,97
АСТ, ЕД/л	86,44±17,49	46,43±4,6	65,72±11,08	45,0±7,64
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	167,9±44,78	70,11±1,85	118,42±26,81	70±3,78
ГГТП, ммоль/л	26,3±2,21	39,43±10,3	29,98±5,17	52,47±20,61
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,49	5,02±0,07	4,99±0,03	5,14±0,13
Амилаза, ЕД/л	59,1±3,23	56,97±6,14	50,76±1,83	63±15,18
Креатинин, мкмоль/л	84,78±7,29	91,8±5,56	85,84±5,08	95,1±12,8
Мочевина, ммоль/л	4,92±0,09	5,87±0,47	5,42±0,28	5,11±0,41
ПТИ, %	83,6±9,55	88,17±6,37	82,7±4,52	101,5±18,5
Фибриноген, г/л	2,66±0,29	2,49±0,13	2,51±0,17	2,44±0,15
РНК HCV, ×10 ⁶ МЕ/мл	0,59±0,53	1,59±0,91	0,68±0,79	1,23±0,84

* – p<0,05.

Таблица 5

**Эффективность противовирусной терапии при генотипе 1 ХГС (n=70)
в зависимости от полиморфизмов гена IL28 В (абс./%). Критерий χ^2**

Показатель		Больные ХГС							
		rs12979860				rs8099917			
Алели гена IL28В		СС n = 17		He CC n = 33		ТТ n = 9		He ТТ n = 41	
БВО	полный частичный	12/70,6		7/21,2		4/44,4		15/36,5	
РВО		4/23,6		20/60,7		4/44,4		20/48,7	
		13/76,4		11/33,3		5/55,6		19/46,3	
ПВО		17/100		27/81,8		9/100		35/85,4	
УВО		14/82,4*		15/45,5*		6/66,7♦		23/56,1♦	
Нет ответа (общ.)		3/17,6		18/54,5		3/33,3		18/43,9	
Структура отсутствия ВО (абс., % от всех не ответивших на ПВТ)	Рецидив	3	100	12	66,7	3	100	12	66,7
	Полное отсутствие ВО	—	—	2	11,1	—	—	2	6
	Частичный ВО	—	—	3	16,6	—	—	3	16,6
	Вирусологический прорыв	—	—	1	5,6	—	—	1	5,6

* — $\chi^2=6,27$, $p=0,012$; ♦ — $\chi^2=0,34$, $p=0,5$

Таблица 6

**Эффективность противовирусной терапии ХГС (генотипы 2,3, n=20) в зависимости
от полиморфизмов гена IL28 В (абс./%). Критерий χ^2**

Показатель		Больные ХГС			
		rs12979860		rs8099917	
Алели гена IL28В		СС n = 9	He CC n = 11	ТТ n = 9	He ТТ n = 11
БВО	полный частичный	8/88,9	7/63,6	7/77,8	8/72,7
РВО		9/100	10/90,9	9/100	10/90,9
		0	1/9,1	0	1/9,1
ПВО		9/100	11/100	9/100	11/100
УВО		8/88,8*	5/45,5*	8/88,8*	5/45,5*
Нет ответа (общ.)		1/11,2	6/54,5	1/11,2	6/54,5
Структура отсутствия ВО (абс., % от всех не ответивших на ПВТ)	Рецидив	1/100	6/100	1/100	6/100

* — $\chi^2=4,10$, $p=0,04$.

В то же время у больных с генотипами 2 и 3 ВГС и ОНП СС по rs12979860 и ТТ по rs8099917 отмечались достоверные различия в частоте формирования УВО (88,8%) по сравнению с больными, имеющими генетический профиль не СС и не ТТ по соответствующим полиморфизмам гена IL28 В (45,5%), $\chi^2=4,10$, $p=0,04$ (см. табл. 6).

Следует отметить, что у всех пациентов с ОНП rs12979860 СС также определялся полиморфизм ТТ по rs8099917. Данное наблюдение позволило сделать предположение о более высокой эффективности ПВТ ПИФН + Ру больных ХГС (генотипы 2 и 3), имеющих оба «благоприятных» в прогностическом отношении ОНП гена, кодирующего IL28 В.

Заключение

По результатам проведенного исследования было установлено, что у больных ХГС отмечалась достаточно высокая частота регистрации «благоприятных» в прогностическом плане ОНП rs12979860 СС (23,1%) и rs8099917 ТТ гена ИЛ-28В (50,9%). При этом у пациентов с 1 генотипом HCV полиморфизмы, не соответствующие генотипу СС по rs12979860 гена ИЛ-28В, статистически значительно коррелировали с более высоким содержанием глюкозы венозной крови, а ОНП, не принадлежащие к полиморфизму ТТ по rs8099917, достоверно ассоциировались с более выраженными лабораторными проявлениями синдрома холестаза и тенденцией к нарушению обмена азота.

На фоне ПВТ ПИФН и РБВ частота формирования УВО у пациентов с ХГС (генотип 1) и ОНП СС по rs12979860 (82,4%) статистически значимо превышала эффективность лечения больных без данного полиморфизма (45,5%). При хронической HCV-инфекции (генотипы 2 и 3) УВО достоверно чаще наблюдался у пациентов, имеющих как полиморфизм гена ИЛ28В СС rs12979860, так и ТТ по rs8099917 (88,8%). Более того, такое сочетание генетических факторов, вероятнее всего, может рассматриваться в качестве положительного предиктора эффективности ПВТ именно у больных со 2 и 3 генотипами HCV. Однако для окончательных выводов необходимо дальнейшее детальное исследование в этом направлении.

Проблема заболеваемости ХГС чрезвычайно актуальна как для гражданского здравоохранения, так и для Вооруженных сил РФ. В этой связи определение ОНП ИЛ-28В у пациентов с хронической HCV-инфекцией открывает новые возможности персонализированного подхода к выбору схемы противовирусной терапии и прогнозированию ее эффективности у конкретного пациента в условиях бюджетного медицинского обеспечения, что будет способствовать улучшению качества их жизни, а также в конечном итоге благоприятно скажется на улучшении эпидемиологической обстановки в войсках и повышении боеспособности личного состава армии и флота РФ.

Литература

1. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов [и др.]. — СПб.: Фолиант, 2011. — 304 с.
2. Симанкова, Т.В. Полиморфизм гена ИЛ-28В как предиктора ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С / Т.В. Симанкова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2012. — № 21 (1). — С. 17–22.
3. Жданов, К.В. Организация медицинской помощи военнослужащим, больным хроническими вирусными гепатитами, в Вооруженных силах РФ / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2012. — Т. 4, № 4. — С. 90–96.
4. Тихонова, Н.Ю. Новые возможности прогнозирования ответа на противовирусную терапию хронического ге-

патита С / Н.Ю. Тихонова, Э.З. Бурневич // Фарматека. — 2012. — № 2. — С. 32–35.

5. Ge, D. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment — induced viral clearance / D. Ge [et al.] // Nature. — 2009. — V. 461 (17). — P. 399–401.

6. Thompson, A.J. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and the strongest pretreatment predictor of sustained virological response in genotype 1 hepatitis C virus / A.J. Thompson, A.J. Muir // Gastroenterology. — 2010. — V. 139. — P. 120–129.

7. Мицура, В.М. Полиморфизм генов ИЛ-28В и клиническое значение его выявления у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С / В.М. Мицура [и др.] // Лабораторная диагностика. — 2012. — № 2 (2). — С. 86–97.

8. Sibbing, B. Hepatitis C Virus Infection and Genetic Susceptibility to Therapy / B. Sibbing, J. Natterman // Journal of Gastrointest Liver Dis. — 2011. — V. 20 (4). — P. 397–406.

9. Сюткин, В.Е. Влияние полиморфизма интерлейкина 28В на раннюю кинетику HCV у больных, получающих противовирусную терапию после ортотопической трансплантации печени / В.Е. Сюткин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2011. — № 6. — С. 49–56.

10. Bellanti, F. The impact of Interferon Lambda 3 Gene Polymorphism on Natural Course and Treatment of Hepatitis C / F. Bellanti, G. Vendemiale, E. Altomare // Clinical and Developmental Immunology. — 2012. — V. 2012. — P. 25–34.

11. Abe, H. IL-28B variation affects expression of interferon stimulated genes and Peg-Interferon and ribavirin therapy / Abe H. // Journal of Hepatology. — 2011. — V. 54 (6). — P. 1094–1101.

12. Venegas, M. Genomic determinants of hepatitis C virus antiviral therapy outcomes: toward individualized treatment / M. Venegas // Annals of Hepatology. — 2012. — V. 11 (6). — P. 827–837.

13. Жданов, К.В. Клиническое значение анемии при хроническом гепатите С на фоне комбинированной противовирусной терапии пегилированным интерфероном-α и рибавирином / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 100–107.

14. Жданов, К.В. Лейкопения и нейтропения у больных хроническим гепатитом С на фоне различных вариантов комбинированной противовирусной терапии / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 74–80.

15. Жданов, К.В. Клиническое значение тромбоцитопении при хроническом гепатите С / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 116–122.

16. Жданов, К.В. Эволюция противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов В, С, D / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев // Журнал инфектологии. — 2009. — Т. 1, № 4. — С. 23–35.

17. Лабораторное исследование определения полиморфизмов гена интерлейкина 28В / С.Н. Колюбаева [и др.]. — СПб.: ВМедА, 2013. — 16 с.

18. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.

References

1. Zhdanov K.V., LobzynYu.V., Gusev D.A., Kozlov K.V. Viral hepatitis. Saint-Petersburg; 2011 (in Russian).
2. Simankova T.V., Garmash I.V., Arisheva O.S. idr. Klinicheskajafarmakologijaiterapija.2012; 21 (1):17-22.

3. Zhdanov K.V., Gusev D.A., Kozlov K.V. idr. Zhurnal infektologii. 2012;4 (4): 90-96.
4. Tihonova N.Ju., Burnevich Je.Z. Farmateka. 2012; 2:32-35.
5. Ge D., Fellay J., Simon A.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment – induced viral clearance. Nature. 2009. 461(17): 399-401.
6. Thompson A.J., Muir A.J. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and the strongest pretreatment predictor of sustained virological response in genotype 1 hepatitis C virus. Gastroenterology. 2010. 139: 120-129.
7. Micura V.M., Voropaev E.V., Osipkina O.V. idr. Laboratornadiagnostika. 2012; 2 (2):86-97.
8. Sibbing B., Natterman J. Hepatitis C Virus Infection and Genetic Susceptibility to Therapy. JournalofGastrointestinLiverDises. 2011. 20(4): 397-406.
9. Sjutkin V.E., Chulanov V.P., Karandasheva I.V. i dr. Ros-sijskijzhurnalGastrojenterologii, Gepatologii, Koloproktologii. 2011; 6: 49-56.
10. Bellanti F., G. Vendemiale, E. Altomare The impact of Interferon Lambda 3 Gene Polymorphism on Natural Course and Treatment of Hepatitis C. Clinical and Developmental Immunology. 2012. Vol. 2012: 25-34.
11. Abe H. IL-28B variation affects expression of interferon stimulated genes and Peg-Interferon and ribavirin therapy. Journan of Hepatology. 2011. 54(6) : 1094-1101.
12. Venegas M. Genomic determinants of hepatitis C virus antiviral therapy outcomes: toward individualized treatment. Annals of Hepatology. 2012. 11 (6):827-837.
13. Zhdanov K.V., Gusev D.A., Kozlov K.V. idr. Zhurnalinfektologii. 2011.3(3):100 – 107.
14. Zhdanov K.V., Gusev D.A., Kozlov K.V. idr. Zhurnalinfektologii.2011. 3(2):74 – 80.
15. Zhdanov K.V., Gusev D.A., Kozlov K.V. idr. Zhurnalinfektologii.2011. 3(4):116 – 122.
16. Zhdanov K.V.,KozlovK.V., SukachevV.S. Zhurnalinfektologii. 2009. 1(4): 23 – 35.
17. Koljubaeva S.N. [i dr.]. Laboratornoeissledovanieopredelenijapolimorfizmovgenainterlejkina 28B Saint-Petersburg; 2013 (in Russian).
18. RebrovaO.Ju. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. Moscow;2002 (in Russian).

Авторский коллектив:

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)542-92-14, e-mail: ZhdanovKV@rambler.ru

Гусев Денис Александрович — профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Козлов Константин Вагимович — докторант при кафедре инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: kostiak@mail.ru.

Сукачев Виталий Сергеевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: dr.sukachev@gmail.com

Шекуров Андрей Валерьевич — старший ординатор клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: schik391105@mail.ru

Жабров Сергей Сергеевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел. 8(812)292-33-57, e-mail: 812-77@mail.ru

Шахманов Дмитрий Михайлович — старший преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: dmitry.shakhmanov@gmail.com

Берг Дмитрий Викторович — врач-интерн Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: d.v.berg@mail.ru

Иванов Константин Сергеевич — профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: Infectology_VMA@mail.ru

Ляшенко Юрий Иванович — профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: Infectology_VMA@mail.ru

Зубик Терентий Михайлович — врач-инфекционист клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: Infectology_VMA@mail.ru