

*Д. В. Литвинчук*

**ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ  
ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА «С» ПЕГ-ИФН И  
РИБАВИРИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С 1 ГЕНОТИПОМ**

*Научный руководитель канд. мед. наук, доц. Д. Е. Данилов,*

*Кафедра инфекционных болезней,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Резюме.** В статье приведены краткий обзор литературы, а также собственные результаты изучения предикторов эффективности этиотропной терапии ХВГС Пег-ИФН и рибавирином у пациентов с 1 генотипом.

**Ключевые слова:** HCV-инфекция, этиотропная терапия, генетические предикторы, однонуклеотидные полиморфизмы

**Resume.** Article provides brief literature review and results of our own original study. This study highlights the role of genetic predictors in antiviral therapy of chronic hepatitis C with PegIFN and ribavirin.

**Keywords:** HCV, antiviral therapy, genetic predictors, SNP

**Актуальность.** Примерно 3% мирового населения инфицируется вирусом гепатита С в течение жизни, а более 80% инфицированных (около 170 млн) переходят в фазу хронического носительства. Риск развития цирроза и/или рака печени у данной группы пациентов значительно выше, чем в общей популяции. Известно, что между риском развития цирроза и длительностью HCV-инфекции без лечения существует экспоненциальная зависимость. Через 20 лет после инфицирования цирроз сформируется у 16%, в то время как через 30 лет - у 41% [1]. Гепатоцеллюлярная карцинома развивается у 1-3% пациентов с хронической HCV-инфекцией через 30 лет естественного течения (без этиотропной терапии) [2].

Терапия хронической HCV-инфекции с применением пегилированных интерферонов и рибавирина имеет успех, по различным данным, в 40-54% случаев [3,4], а также может сопровождаться серьезными побочными эффектами. Поэтому индивидуализация показаний к терапии на основании генетических особенностей пациентов представляется крайне важной.

В 2009 году Ge et al. опубликовали результаты исследования полногеномных ассоциаций (GWAS, genome-wide association study) при терапии хронической HCV-инфекции ПегИФНа и рибавирином, в которое вошли 1600 наивных (ранее не лечившихся) пациентов с 1 генотипом HCV из исследования IDEAL. Авторы указывали на наличие однонуклеотидного полиморфизма (SNP, single nucleotide polymorphism) на расстоянии в 3000 b.p. перед геном IL28B на 19 хромосоме, ассоциированного с вероятностью успеха этиотропной терапии [5]. В исследовании Tanaka et al. подобные результаты были получены для японской популяции с хронической HCV-инфекцией (1 генотип) [6].

Известно, что вероятность успеха двойной терапии пациентов с генотипом IL28b CC составляет приблизительно 80%, в то время как у пациентов с генотипом IL28b TT – всего около 25%. Вероятность успешной терапии при генотипе IL28b CT находится между таковыми при генотипах CC и CT и составляет по различным оценкам 20-40% [7,8,9]. Имеется сообщение о влиянии различных мутаций гена хемокинового рецептора-5 (CCR5 wt/ $\Delta$ 32) на частоту спонтанного клиренса HCV и степень активности воспаления, а также на выраженность вирусной нагрузки [10].

**Цель:** Оценить влияние генетического полиморфизма по генам IL28B, IFN $\lambda$ 4, CCR5 и TNF $\alpha$  на эффективность этиотропной терапии (ПегИФН и рибавирином)

пациентов с 1 генотипом ХВГС; оценить другие характеристики пациентов и особенности терапии на наличие связи с успешной терапией ПегИФН и рибавирином

**Задачи:**

1. Сформировать репрезентативную выборку на основе критериев включения и исключения
2. Оценить влияние различных предикторов на эффективность этиотропной терапии пациентов с ХВГС
3. Сделать выводы о влиянии различных предикторов на эффективность этиотропной терапии

**Материал и методы.** Изначально для участия в исследовании было отобрано 192 пациента с хроническим вирусным гепатитом С, которым проводилась терапия ПегИФН и рибавирином в Центре инфекционной гепатологии на базе ГКИБ г. Минска в период с 2008 по 2015 гг. Хранение и сортировка медицинской информации осуществлялась при помощи MS Access 2010, MS Excel 2010, статистическая обработка выполнена при помощи IBM SPSS Statistics 22.0. Определение статистической мощности выполнялось при помощи GPower 3.1 Universität Düsseldorf. Для оценки нормальности распределения использован критерий Шапиро-Уилка. Для оценки влияния независимых переменных на результат лечения использовался непараметрический Н тест Краскала-Уоллиса для К выборок. При условии наличия статистически значимой разницы между К выборками, далее проводились серии попарных Н тестов Краскала-Уоллиса. Учитывая, что число попарных сравнений для всех исследуемых переменных не превышало 4, поправка Бонферрони не использовалась. Для статистически значимых различий приведены значения хи-квадрат (степени свободы) и величина эффекта  $\eta^2$ . Характеристика  $\eta^2$  приведена согласно Cohen, 1988. Если не было указано иное, статистически значимым считалось значение двустороннего  $P < 0,05$ . Были определены следующие критерии исключения пациентов из исследования:

1. «Короткоживущий» интерферон в схеме терапии
2. Генотип вируса гепатита С, отличный от 1 генотипа
3. Досрочная отмена терапии в любые сроки (как самостоятельная отмена пациентом, так и отмена ввиду осложнений терапии)
4. Злокачественные опухоли любой локализации, в том числе гепатоцеллюлярная карцинома
5. Пациенты после трансплантации печени

У 15 из 192 пациентов генотип HCV отличался от 1 генотипа, у 57 из 192 пациентов в схеме лечения применялся «короткоживущий» интерферон, ещё у 10 из 192 пациентов отсутствовали необходимые лабораторные анализы в контрольных точках, у 11 из 192 пациентов этиотропная терапия была прервана (в том числе 3 пациента отменили терапию самостоятельно). Из оставшихся 97 на данный момент

терапию продолжают 19 пациентов. Таким образом, для анализа было отобрано 78 пациентов.

**Результаты и их обсуждение.** Количество пациентов N=78. Мужчин 35, женщин 43. Соотношение М/Ж = 1/1,23. Медиана возраста составила 36 лет с минимальным возрастом 21 год и максимальным 64 года. Эластография перед стартом терапии либо в ближайшее время после старта выполнялась у 40% (31/78). Отсутствие фиброза наблюдалось у 22,6% (7/31) пациентов, фиброз F0-F1 у 9,7% (3/31), фиброз F1 у 16,1% (5/31), фиброз F1-F2 у 19,4% (6/31), фиброз F2 у 6,5% (2/31), фиброз F2-F3 у 6,5% (2/31), фиброз F3 у 6,5% (2/31), фиброз F3-F4 у 6,5%(2/31), фиброз F4 у 6,5%(2/31). Трансформация в цирроз наблюдалась у 6,4% (5/78) пациентов.

Уровень общего билирубина при старте терапии был повышен у 43,6% (34/78) пациентов. Медиана уровня общего билирубина составила 16,17 мкмоль/л (межквартильный диапазон 13,37-21,5 мкмоль/л).

Уровень АЛТ при старте терапии был повышен у 37,2% (29/78) пациентов. Медиана уровня АЛТ составила 52,3 Ед/л (межквартильный диапазон 36,5-87,5 Ед/л). За верхнюю границу нормы АЛТ принято 65 Ед/л.

Генотип СС встречался у 14% (11/78) пациентов, генотип СТ у 61,5% (48/78), генотип ТТ у 24,5% (19/78) пациентов.

Медиана вирусной нагрузки при старте терапии составила 890000 МЕ/мл (межквартильный диапазон 375000 – 2120000 МЕ/мл), с минимальной 10000 МЕ/мл и максимальной вирусной нагрузкой 24000000 МЕ/мл.

Субтипирование HCV выполнялось у 35,9% (28/78), субтип 1a встречался в 7,1% (2/28) случаев, субтип 1b в 71,4% (20/28), субтип 1a/1b в 21,5% (6/28) случаев.

11,5% (9/78) пациентов имели предшествующую этиотропную терапию ПегИФН и рибавирином в анамнезе, у остальных 88,5% (69/78) этиотропная терапия ХВГС ранее не проводилась.

У 44,9% (35/78) лечение проводилось с применением ПегИФНа2а, у 55,1% (43/78) – при помощи ПегИФНа2b.

У 15,4% (12/78) зарегистрированы единичные случаи задержки инъекций ПегИФН, у 20,5% (16/78) потребовалась коррекция (снижение) дозы ПегИФН. Дозировка рибавирина снижалась у 36% (28/78) пациентов. Одновременная коррекция дозы ПегИФН и рибавирина проводилась у 9% (7/78). У пациентов со снижением дозы рибавирина средняя концентрация гемоглобина на 12 неделе терапии была ниже (115 г/л против 128 г/л, t-критерий, t=3,723, p<0,05).

Среди 78 пациентов, завершивших курс терапии ПегИФН и рибавирином результаты терапии распределились следующим образом. Полный неответ – 23,1% (18/78), частичный неответ – 12,8% (10/78), вирусологический прорыв – 5,1% (4/78), рецидив после терапии 10,3% (8/78), непосредственный вирусологический ответ – 14,1% (11/78), устойчивый вирусологический ответ 34,6% (27/78).

Зависимая переменная, определяющая результат терапии, была определена как порядковая переменная с градацией от 1 до 6, где 1 означает наиболее неблагоприятный результат (полный неответ), а 6 – наиболее благоприятный результат (устойчивый вирусологический ответ).

Обнаружена статистически значимая разница для результата терапии в зависимости от генотипов IL28B (CC,CT,TT),  $\chi^2(df 2) = 9,306$ ,  $p = 0,008$ , медиана для CC – 6(УВО), медиана для CT – 5(НВО), медиана для TT 2(частичный вирусологический ответ).

Проведена серия попарных Н тестов Краскала-Уоллиса для 2 групп (CC – TT, CC-CT, CT-TT).

Последующий Н тест Краскала-Уоллиса для 2 групп выявил статистически значимую разницу в эффективности терапии для генотипов IL28b CC и TT,  $\chi^2(df 1) = 8,869$ ,  $p = 0,002$ ,  $\eta^2 = 0,306$ ; медиана для CC – 6 (УВО, плюс интерквартильный диапазон находится в пределах УВО и НВО), медиана для TT – 2(частичный неответ). Согласно критериям Коэна,  $\eta^2 > 0,26$  является сильным эффектом (30,6% вариаций результата лечения может быть обусловлено генотипом CC).

Статистически значимые различия в эффективности терапии у пациентов с генотипом IL28b CC и CT не были обнаружены на двустороннем уровне ( $\chi^2(df 1) = 3,075$ ,  $p = 0,079$ ), однако односторонняя оценка  $p$  позволяет принять данные различия как статистически значимые ( $p = 0,04$ ).

Обнаружена статистически значимые различия в эффективности терапии для генотипов CT и TT,  $\chi^2(df 1) = 4,102$ ,  $p = 0,042$ ,  $\eta^2 = 0,062$ ; медиана для CT – 5(НВО), медиана для CC – 2 (частичный неответ).

Полиморфизм гена CCR5 (Rs333/del32) определялся у 69,2% (54/78). Генотип wt/wt (дикий) выявлен у 83,3% (45/54). Генотип wt/32 у 14,8% (8/54). Генотип 32/32 был представлен 1 наблюдением 1,9% (1/54). При данном объеме выборки не обнаружено статистически значимой разницы между генотипами CCR5 (wt/wt, wt/32, 32/32), Н тест Краскала-Уоллиса для 3 независимых групп,  $p = 0,111$ , мощность 0,40.

Полиморфизм гена TNF $\alpha$  (rs1800629) определен у 74,4% (58/78) пациентов.

В данной группе (N=58), полиморфизм был представлен только двумя аллелями, причем GG встречался у 70,7% (41/58), GA у 29,3% (17/58), генотип AA отсутствовал. При данном объеме выборки не обнаружено статистически значимого влияния генотипов TNF $\alpha$  на результат терапии (Н тест Краскала-Уоллиса для 3 независимых групп, двусторонняя  $p = 0,055$ , мощность 0,505). Увеличение числа наблюдений может способствовать выявлению статистически значимых различий.

Факт снижения дозы рибавирина (в большинстве случаев из-за снижения концентрации гемоглобина) был связан с большей вероятностью успешной терапии (Н Краскала-Уоллиса,  $\chi^2(df 1) = 4,188$ ,  $p = 0,041$ ,  $\eta^2 = 0,054$ ). Медиана для «коррекции дозы рибавирина» - 5(НВО), медиана для «без коррекции дозы рибавирина» -

3(вирусологический прорыв).

**Выводы:**

1. Полиморфизм гена IL28b влияет на эффективность двухкомпонентной терапии ХВГС. Генотип CC является наиболее благоприятным (CC > TT,  $\chi^2(df 1)=8,869$ ,  $p = 0,002$ ,  $\eta^2=0,306$ ).

2. Полиморфизм гена IFN $\lambda$ 4 влияет на эффективность двухкомпонентной терапии ХВГС. Генотип TT/TT является наиболее благоприятным (TT/TT > dG/dG,  $\chi^2(df 1)=7,202$ ,  $p=0,005$ ,  $\eta^2 = 0,3601$ ).

3. Примерно одинаковые уровни предикции объясняются сильной сопряженностью между генами (коэффициент сопряженности  $0=7,93$ ) вследствие близкого расположения на хромосоме.

4. Предиктором благоприятного результата терапии может служить факт снижения концентрации гемоглобина, требующее коррекции дозы рибавирина ( $\chi^2(df 1)=4,188$ ,  $p=0,041$ ,  $\eta^2=0,054$ ).

*D. V. Litvinchuk*

**PREDICTORS OF RESPONSE TO ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C (1 GENOTYPE)**

*Tutor Associate professor D. E. Danilau*

*Department of Infectious Diseases,  
Belarusian State Medical University, Minsk*

**Литература**

1. Epidemiology and Natural History of HCV Infection / Hajarizadeh, Behzad, Jason Grebely, and Gregory / J. Dore // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2013. – №9. – P. 553–562.
2. What Is Killing People with Hepatitis C Virus Infection? / J. Grebely, G. Dore // Seminars in Liver Disease 31. – 2011. – P. 331–339.
3. Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection / J. G. McHutchison, E. J. Lawitz, M. L. Shiffman [et al.] // New England Journal of Medicine . – 2009. – P. 580–593.
4. Peginterferon Alfa-2b plus Ribavirin Compared with Interferon Alfa-2b plus Ribavirin for Initial Treatment of Chronic Hepatitis C: A Randomised Trial. / M. P. Manns, J. G. McHutchison, S. C. Gordon, V. K. Rustgi [et al.] // Lancet. – 2001. – N 9286. – P. 958–965.
5. Interferon-Lambda: A New Addition to an Old Family. / Donnelly RP, Kotenko SV // Journal of Interferon & Cytokine Research. – 2010. – № 8. – P. 555–564.
6. Kotenko, S. V. IFN- $\lambda$ s / S. V. Kotenko // Current Opinion in Immunology. – 2011. – №23(5). – P. 583–590.
7. Genetic Variation in IL28B Predicts Hepatitis C Treatment-Induced Viral Clearance. / G. Dongliang, J. Fellay, A. J. Thompson [et al.] // Nature. – 2009. – N 7262. – P. 399–401.
8. Genome-Wide Association of IL28B with Response to Pegylated Interferon-A and Ribavirin Therapy for Chronic Hepatitis C / Y. Tanaka, N. Nao, S. Masaya, K. Masayuki, M. Kentaro [et al.] // Nature Genetics. – 2009. – № 10. – P. 1105–1109.
9. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon- $\alpha$  and ribavirin therapy / V. Suppiah, M. Moldovan, G. Ahlenstiel [et al.] // Nature Genetics. – 2009. – №10. – P. 1100–1114.

10. Goulding, C. The CCR5- 32 Mutation: Impact on Disease Outcome in Individuals with Hepatitis C Infection from a Single Source. / C. Goulding // Gut. – 2005. – P. 1157–1161.

Репозиторий БГМУ