

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

Д. Е. Данилов¹, Д. В. Литвинчук¹, Н.В. Соловей¹, О.Д. Левданский², В.С. Панкратов², М.С. Родькин²

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

²ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме: Проведено исследование эффективности этиотропной терапии у 81 пациента с хроническим вирусным гепатитом С, которые наблюдались в Центре инфекционной гепатологии на базе ГКИБ г. Минска с 2007 по 2015 гг. Произведена оценка влияния полиморфизмов в генах IL28b, IFNλ4, TNFα, CCR5 на конечный исход терапии, сделан важный вывод о благоприятной предикции на устойчивый вирусологический ответ одного из наиболее часто встречающихся побочных эффектов терапии (снижение уровня гемоглобина в процессе лечения).

Ключевые слова: хронический гепатит С, интерферон, полиморфизмов в генах IL28b, IFNλ4, TNFα, CCR5

Summary: A study of the effectiveness of causal treatment in 81 patients with chronic hepatitis C who were followed at the Center for Infectious Diseases Hepatology based Minsk Infectious Hospital from 2007 to 2015. An assessment of the impact of polymorphisms in genes IL28b, IFNλ4, TNFα, CCR5 on the final outcome of therapy, important conclusion favorable to the predictions of sustained virologic response of one of the most common side effects of treatment (reduction of hemoglobin during treatment).

Keywords: chronic hepatitis C, interferon, genes IL28b, IFNλ4, TNFα, CCR5 polymorphism

Введение. Полиморфизм генов IL28b, IFN λ4 связан с различной вероятностью успешной терапии хронического вирусного гепатита С наиболее часто используемой схемой (ПегИФН в сочетании с рибавирином). Известно, что мутации гена хемокинового рецептора-5 влияют на частоту спонтанного клиренса хронического вирусного гепатита С (ХВГС), вирусную нагрузку и выраженность патологического процесса в печени, обусловленного ВГС. В связи с тем, что терапия на основе ПегИФН и рибавирина может быть неэффективна в определенном проценте случаев, а

также может сопровождаться выраженными побочными эффектами, индивидуализация показаний к назначению терапии на основе генетических особенностей пациента представляется актуальным вопросом.

Материалы и методы. Проведено исследование эффективности этиотропной терапии у 81 пациента с ХВГС, которые наблюдались в Центре инфекционной гепатологии на базе ГКИБ г. Минска с 2007 по 2015 гг. Хранение и статистическая обработка информации – MS Access 2010, MS Excel 2010, IBM SPSS Statistics 22.0. Оценка категориальных переменных – χ^2 -квадрат, оценка численных переменных – F-тест, метод Манна-Уитни. Оценка нормальности – односторонний тест Колмогорова-Смирнова. Корреляционный анализ – метод ρ Спирмана. Для всех статистических тестов значение двустороннего $P < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты и обсуждение. Общее число пациентов, вошедших в исследуемую группу – 81. Соотношение М/Ж=1/1,19. Средний возраст $38,1 \pm 11,6$ лет. 11,1% (9/81) пациентов имели неэффективную этиотропную терапию интерфероном в сочетании с рибавирином в анамнезе. У 21% (17/81) пациентов потребовалось снижение дозы ПегИФН, у 35,8% (29/81) в течение курса терапии снижалась доза рибавирина. Снижение дозы и ПегИФН, и рибавирина, наблюдалось в 9,9% случаев (8/81) пациентов. Полиморфизм rs12979860 (IL28b) был определен у всех пациентов: 13,6% (11/81) имели генотип CC, 63% (51/81) – CT, и 23,5% (19/81) – TT. Полиморфизм ss469415590 (IFN λ 4) определен у 69,1% (56/81), среди них генотип TT/TT у 8,9% (5/56), TT/dG у 62,5% (35/56), dG/dG у 28,6% (16/56). Мутации в гене CCR5(del32) определялись у 70,4% (57/81) пациентов: генотип wt/wt наблюдался у 84,2% (48/57), wt/32 у 14% (8/57), генотип 32/32 у 1,8% (1/57) пациентов. Полиморфизм rs1800629 (TNF α) был определен у 74,1% (60/81): генотип GG встречался у 71,7% (43/60), генотип GA у 28,3% (17/60), генотип AA в данной выборке отсутствовал. Эффективность терапии: полный неответ отмечен у 22,2% (18/81) пациентов, частичный неответ у 13,6% (11/81), вирусологический прорыв у 4,9% (4/81), устойчивый вирусологический ответ наблюдался у 33,3% (27/81) пациентов, рецидив у 9,9% (8/81); у 13,6% пациентов (11/81) на момент завершения исследования был констатирован непосредственный вирусологический ответ. Отмена терапии по причине выраженных побочных эффектов была произведена у 2,5% (2/81) пациентов. Обнаружена статистически значимая корреляция результата терапии на основе ПегИФН и рибавирина и полиморфизма rs12979860 (метод Спирмана, $\rho = -0,332$, $P = 0,002$), полиморфизма ss469415590 (метод Спирмана, $\rho = -0,399$, $P = 0,002$), полиморфизма rs1800629 (метод Спирмана, $\rho = -0,307$, $P = 0,017$). Также обнаружена прямая корреляция между фактом

снижения дозы рибавирина в терапевтической схеме, и результатом терапии, необходимость снижения дозы рибавирина ввиду выраженной анемии связана с благоприятным результатом лечения ($\rho=0,239$, $P=0,031$). Обнаружена сильная корреляция между полиморфизмами rs12979860 и ss469415590 ($\rho=0,876$, $P<0,001$).

Выводы. 1. Полиморфизмы в генах IL28b, IFN λ 4, TNF α статистически значимо влияют на результаты терапии ХВГС ПегИФН и рибавирином ($\rho=-0,332$, $P=0,002$; $\rho=-0,399$, $P=0,002$; $\rho=-0,307$, $P=0,017$ соответственно).

2. Не обнаружено статистически значимой связи полиморфизма CCR5 с результатами проведенного лечения ($P=0,103$).

3. Выявлена статистически значимая корреляция между фактом снижения дозы рибавирина и вероятностью благоприятного исхода терапии, по всей вероятности, связанная с падением уровня гемоглобина, который служит предиктором благоприятного исхода лечения ($\rho=0,239$, $P=0,031$).