

*Мицура В.М.¹, Воропаев Е.В.¹, Осипкина О.В.¹, Жаворонок С.В.²,
Терешков Д.В.³*

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-28В У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ

¹ УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель,

² УО Белорусский государственный медицинский университет, Минск,

³ УО УЗ «Гомельская областная инфекционная клиническая больница»,
Гомель, Беларусь

Актуальность. При хроническом гепатите С (ХГС) прогрессирование заболевания связано преимущественно не с вирусологическими факторами, а с особенностями макроорганизма. Определенное влияние на развитие фиброза, результат лечения и его побочные эффекты, а также возможность самостоятельного выздоровления при заражении вирусом гепатита С (ВГС) оказывают генетические факторы. Полиморфизм гена интерлейкина 28В (IL28В) активно изучается в последние годы. IL28В является представителем интерферонов-лямбда, или интерферонов 3 типа, обладающих сильным противовирусным действием в отношении ВГС. Было показано, что единичные нуклеотидные замены (SNP) в гене IL28В коррелировали с ответом на лечение пациентов препаратами пегилированного интерферона и рибавирина (PegIFN/RBV).

Цель – установить частоту встречаемости полиморфизмов гена IL28В у пациентов с ХГС и их влияние на эффективность интерферонотерапии.

Материал и методы. Обследовано 106 пациентов с ХГС (67% мужчины; 16% в стадии цирроза печени; 63% с генотипом 1 вируса) в инфекционном стационаре. 72 пациента получали лечение препаратами интерферона (IFN) и рибавирина (RBV). Методом полимеразной цепной реакции определялись SNP гена IL28В 39743165Т>G (rs8099917) и SNP 39738787С>Т (rs12979860).

Результаты. Определена частота встречаемости SNP 39743165Т>G гена IL-28В у 106 пациентов. Генотип ТТ был выявлен у 56 пациентов, что составило 52,8%; генотип TG – у 41 (38,7%), и генотип GG – у 9 пациентов (8,5%). Анализ SNP 39738787С>Т гена IL-28В проводился у 104 пациентов (в двух образцах наблюдали ингибирование ПЦР). Генотип СС был выявлен у 38 пациентов, что составило 36,5%; генотип СТ – у 48 (46,2%), и генотип ТТ – у 18 пациентов (17,3%).

Проанализированы генотипы вируса ВГС (1 или не 1) у лиц с различными вариантами гена IL28В у 93 пациентов. Представляется интересным, что у лиц с различными генотипами вируса частота вариантов SNP гена IL28В различается, причем у пациентов с 1 генотипом ВГС по сравнению с лицами, имеющими иные генотипы ВГС, несколько чаще встречаются мутантные аллели SNP 39743165Т>G (57,6% и 38,2%; $\chi^2=3,24$,

$p=0,07$) и значимо чаще - SNP 39738787C>T (75,9% и 30,8%; $\chi^2=7,84$, $p=0,005$).

Сравнивались различные варианты SNP в 2 группах: с прогрессированием ХГС (развитие выраженного фиброза или цирроза) – 22 чел., и отсутствием прогрессирования (при наблюдении свыше 10 лет прогрессии фиброза не отмечено) – 22 чел. Частоты генотипов SNP 39743165T>G и SNP 39738787C>T не различались ($\chi^2=0,37$; $p=0,54$ и $\chi^2=0,05$; $p=0,83$, соответственно).

Для исследования роли вариантов SNP гена IL28B в эффективности противовирусного лечения ХГС обследовано 72 пациента, которые получали препараты IFN и RBV. Из них генотип 1 ВГС имели 47 человек (65,3%), генотип 2 или 3 – 25 человек (34,7%). Проанализированы результаты лечения (вирусологический ответ в конце курса лечения или стойкий вирусологический ответ, СВО) у 61 пациента с ХГС, остальные продолжают лечение или досрочно прервали курс терапии. На терапию ответили 14 из 44 (31,8%) пациентов, получавших IFN и RBV, и 8 из 17 (47,1%) пациентов, получавших Peg-IFN/RBV. Учитывая, что частота ответа в этих двух группах различалась несущественно ($\chi^2=1,21$; $p=0,27$), для дальнейшего анализа они были объединены.

Проанализирована частота ответа на противовирусное лечение у пациентов с ХГС с различными аллельными вариантами гена IL28B в общей группе пациентов и у лиц с 1 генотипом ВГС (таблица).

Таблица – Частота ответа на противовирусное лечение у пациентов с ХГС с различными аллельными вариантами гена IL28B.

SNP генов IL28B (n)	Варианты генотипов	Ответ, % (95% ДИ) (все пациенты)	Ответ, % (95% ДИ) пациенты с генотипом 1 ВГС
IL28B 39743165T>G (n=61)	TT	43,3 (27,4–60,8)	29,4 (13,0–53,4)
	TG	32,0 (17,1–51,7)	10,5 (1,7–32,6)
	GG	16,7 (1,1–58,2)	0 (0–48,9)
IL28B 39738787C>T (n=61)	CC	61,1 (38,5–79,8)	50,0 (21,5–78,5)
	CT	26,7 (14,0–44,7)	13,0 (3,7–33,0)
	TT	23,1 (7,5–50,9)	0 (0–32,1)

При сравнении частот «благоприятных» гомозиготных носительств TT и CC у ответивших и не ответивших на интерферонотерапию выявлено, что частота генотипа TT (SNP 39743165T>G) была несколько выше у ответивших (59,1%), чем у неответивших (43,6%, $\chi^2=1,4$, $p=0,24$). Частота CC (SNP 39738787C>T) у ответивших (50,0%) была значительно выше, чем у неответивших (21,9%, $\chi^2=9,3$; $p=0,002$). Ответ на лечение при наличии «неблагоприятных» гомозиготных вариантов GG (SNP 39743165T>G) или TT (SNP 39738787C>T) был выявлен лишь у лиц со 2 или 3 генотипами ВГС, а из пациентов с 1 генотипом ВГС ни у одного ответа на терапию не было.

Рассчитывалось отношение шансов (OR, 95% CI) ответа на терапию у пациентов с «благоприятным» генотипом TT (SNP 39743165T>G) по сравнению с генотипами TG или GG, OR=1,9 (0,7–5,4). Для генотипа CC (SNP 39738787C>T) по сравнению с генотипами CT или TT, OR=4,6 (1,4–14,7). Это доказывает более высокую прогностическую ценность определения SNP 39738787C>T по сравнению с SNP 39743165T>G.

У лиц с генотипом CC (SNP 39738787C>T), получающих «стандартные» интерфероны, эффективность интерферонотерапии была 56,3%, что выше, чем у лиц с иными аллельными вариантами (17,9%), OR=5,9 (1,5–23,6).

Заключение. Среди пациентов с ХГС, проживающих в Беларуси, распространенность «благоприятных» аллельных вариантов невысока: 52,8% (SNP 39743165T>G) и 36,5% (SNP 39738787C>T). Обследование на SNP 39738787C>T гена IL28B перед началом терапии IFN/RBV можно рекомендовать всем пациентам с генотипом 1 ВГС в качестве прогностического фактора ответа на лечение.

**Mitsura V.M.¹, Voropaev E.V.¹, Osipkina O.V.¹, Zhavoronok S.V.²,
Tereshkov D.V.³**

INTERLEUKIN 28B GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C AND INTERFERON THERAPY EFFECTIVENESS

¹*Gomel State Medical University, Gomel, Belarus;* ²*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus;* ³*Gomel Regional Infectious Clinical Hospital, Gomel, Belarus*

Two single nucleotide polymorphisms (SNP) of interleukin-28B (IL28B) gene in 106 patients with chronic hepatitis C (CHC) were studied. The frequency of both SNPs' allelic variants was analyzed. SNPs of the gene IL28B 39743165T>G (rs8099917) and SNP 39738787C>T (rs12979860) were associated with viral genotypes and had predictive value in interferon therapy effectiveness.

Могилевец Э.В., Батвинков Н.И., Дубровиц О.И., Мармыш Г.Г.

ВЛИЯНИЕ ВНЕДРЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ НА ВЫБОР АЛГОРИТМА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Гродно, Беларусь*

Актуальность. За истекший пятилетний период после выполнения первой трансплантации печени в Республике Беларусь освоен и успешно