

Мн., 2009. 22с.

3. 3.Lazoff, M.Meningitis / M.Lazoff // Medscape [Electronic resource]. 2009. Mode of access: <http://www.medscape.com/infectiousdiseases>.

Мицура В.М., Воронаев Е.В., Осипкина О.В., Терешков Д.В.¹

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-28В (IL28В) У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
УЗ «Гомельская областная инфекционная клиническая больница»¹,
Гомель, Республика Беларусь

Актуальность. Генетические факторы организма человека влияют на эффективность лечения ХГС, так как доказаны этнические различия в ответе на лечение [1]. Недавние исследования генома человека изучили эту проблему и продемонстрировали убедительные доказательства, что единичные нуклеотидные полиморфизм (SNP) в гене интерлейкина-28В (IL28В) значительно коррелировали со стойким вирусологическим ответом при лечении пациентов пегилированным интерфероном и рибавирином, а также с выздоровлением пациентов при остром гепатите С [1,2]. Наиболее высокую прогностическую ценность благоприятного ответа на лечение имеют два из этих SNP: rs12979860 и rs8099917 [3,4]. Частота встречаемости разных вариантов полиморфизма неодинакова в разных странах [1,5], в Республике Беларусь в популяции пациентов с ХГС еще не оценивалась.

Цель исследования – установить полиморфизм гена IL-28В rs12979860 и rs8099917 у пациентов с ХГС, оценить частоту их встречаемости в Беларуси по сравнению с европейскими странами.

Материалы и методы. Было обследовано 104 пациента с ХГС в Гомельской областной инфекционной клинической больнице. Из них было 70 мужчин (65,1%) и 34 женщины (34,9%) в возрасте от 16 до 75 лет (средний возраст 39,7±1,6 лет). У 17 пациентов (16,3%) имелись признаки цирроза печени.

В качестве материала для исследования использовалась ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови. Для выявления точечных мутаций SNP 39743165T>G (rs8099917) и SNP 39738787C>T (rs12979860) гена IL-28В (классификация NCBI) использовали метод ПЦР-ПДРФ с применением технологии миссматч-праймеров.

Используемые праймеры были синтезированы по нашему заказу фирмой «Primetech» (Беларусь).

Результаты. Определена частота встречаемости SNP 39743165T>G по классификации NCBI rs8099917 гена IL-28B у 104 пациентов. Генотип ТТ был выявлен у 55 пациентов, что составило 52,9%; генотип TG – у 40 (38,5%), и генотип GG – у 9 пациентов (8,7%). Для сравнения частоты носительства мутантного аллеля с литературными данными проанализирована база данных GenBank, найдено исследование 226 лиц в Европейском регионе [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=8099917]. Генотип ТТ выявлен у 72,6%, TG – у 24,8%, GG – у 2,7%.

Доля носителей мутантного аллеля (гомозиготное GG и гетерозиготное носительство TG) составила в нашем исследовании 47,2%, по данным GenBank – 27,5%, различие статистически значимо ($\chi^2=12,4$, $p<0,001$). Это можно объяснить спецификой исследованных пациентов – в нашем исследовании обследованы пациенты с хроническими формами HCV-инфекции, в то время как существуют данные о том, что SNP rs8099917 аллель G чаще встречается у пациентов с хронизацией инфекции по сравнению с реконвалесцентами [1,4].

Анализ SNP 39738787C>T (rs12979860) [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=12979860] проводился у 102 пациентов (в двух образцах наблюдали ингибирование ПЦР). Генотип CC был выявлен у 38 пациентов, что составило 37,3%; генотип СТ – у 47 (46,1%), и генотип ТТ – у 17 пациентов (16,7%). Так как в GenBank отсутствует информация о частоте генотипов в европейской популяции, то в качестве группы сравнения была взята группа обследованных европейцев (642 человека) из исследования зарубежных коллег [1]. В группе сравнения генотип CC был выявлен в 52,4%; генотип СТ – в 39,7%, и генотип ТТ – в 7,9% случаев.

Доля носителей мутантного аллеля (гомозиготное ТТ и гетерозиготное носительство СТ) составила в нашем исследовании 62,8%, в группе сравнения – 47,6%, различие статистически значимо ($\chi^2=8,1$, $p=0,005$).

Частота аллеля С, который ассоциируется с более частым спонтанным клиренсом HCV (самопроизвольным выздоровлением от инфекции) в России составляет 61,4–64,1% [1]. В группе сравнения – 72,3%. В нашем исследовании – 60,3%.

Сравнивались результаты исследования на SNP rs8099917 и rs12979860. Совпадение «благоприятных» генотипов ТТ и CC, соответственно, было у 37 чел. (36,3%), гетерозиготных вариантов TG и СТ – у 33 чел. (32,4%), мутантных вариантов GG и ТТ – у 8 (7,8%). У 13 пациентов (12,7%) «благоприятный» вариант SNP rs8099917 ТТ

сочетался с вариантом rs12979860 СТ. «Неблагоприятный» вариант rs12979860 ТТ у 6 пациентов (5,9%) сочетался с вариантом rs8099917 ТГ и у 3 (2,9%) – с вариантом ТТ.

Проанализированы генотипы вируса HCV (1 или не 1) у лиц с разными вариантами гена IL-28b вне зависимости от назначенной терапии и ее эффективности у 73 пациентов. Представляется интересным, что у лиц с разными генотипами вируса частота различных вариантов SNP гена IL-28b различается, причем у пациентов с 1 генотипом HCV чаще встречаются мутантные аллели в SNP rs8099917 ($\chi^2=3,64$, $p=0,045$) и rs12979860 ($\chi^2=7,81$, $p=0,005$).

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 различных вариантов SNP rs8099917 и rs12979860 не различались ($\chi^2=0,37$; $p=0,54$ и $\chi^2=0,05$; $p=0,83$, соответственно).

Заключение. В популяции пациентов с ХГС в Гомельском регионе гомозиготное носительство мутантного аллеля в зоне rs8099917 встречается у 8,7%, гетерозиготное – у 38,5%; в зоне rs12979860 – 16,7% и 46,1%, соответственно. Это выше, чем в общей популяции Европейского региона, что подтверждает роль «благоприятных» аллелей в элиминации вируса при острой инфекции. У пациентов с 1 генотипом HCV чаще встречаются мутантные аллели в SNP rs8099917 ($\chi^2=3,64$, $p=0,045$) и rs12979860 ($\chi^2=7,81$, $p=0,005$). Эти факторы являются взаимно отягощающими и уменьшают вероятность ответа на терапию у пациентов с 1 генотипом вируса. Связи полиморфизма гена IL-28B с прогрессированием заболевания не было выявлено. Тестирование на SNP rs8099917 и rs12979860 гена IL-28B следует проводить пациентам с хроническим гепатитом С, особенно имеющих 1 генотип вируса, для определения тактики лечения.

Литературные ссылки

1. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus / Thomas DL [et al.] // Nature. – 2009. – V. 461. – P. 798–801.
2. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy / Suppiah V. [et al.] // Nat Genet. – 2009. – V. 41. – P. 1100–1104.
3. Hepatitis C pharmacogenetics: State of the art in 2010 / Afdhal NH [et al.] // Hepatology. – 2011. -№ 53: 336–345.
4. IL28B SNP rs12979860 Is a Critical Predictor for On-Treatment and Sustained Virologic Response in Patients with Hepatitis C Virus Genotype-1 Infection / Chun-Yen Lin [et al.] // PLoS ONE. –2011. – Vol. 6(3): e18322.

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

Мицура В.М., Воропаев Е.В., Осипкина О.В., Терешков Д.В.¹

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-28В (IL28В) У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
УЗ «Гомельская областная инфекционная клиническая больница»¹,
Гомель, Республика Беларусь

Актуальность. Схемы противовирусного лечения хронического гепатита С (ХГС) еще не совершенны. Современная терапия основана на применении препаратов альфа-интерферона (ИФН) и рибавирина (РБВ), что позволяет достичь стойкого вирусологического ответа (СВО) в 40% случаев. С недавних пор во всем мире для лечения ХГС используется комбинированная терапия пегилированным интерфероном (ПЭГ-ИФН) и РБВ в течение 48 недель (для 1 генотипа вируса), либо 24 недели (для 2 и 3 генотипов). При таком подходе СВО достигается в половине случаев при 1 генотипе вируса и до 80% – при 2 или 3 генотипах [1].

Для прогнозирования эффективности терапии применяются разные подходы. В последние годы была доказана высокая прогностическая ценность единичных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) в гене интерлейкина-28В (IL28В). Некоторые из этих SNP (в первую очередь, rs12979860 и rs8099917) значимо коррелировали со стойким вирусологическим ответом при лечении пациентов ПЭГ-ИФН и РБВ [2,3,4].

Цель исследования – определить клиническую значимость полиморфизмов гена IL-28В rs12979860 и rs8099917, их прогностическую ценность при противовирусной терапии.

Материалы и методы. Были обследованы 104 пациента с ХГС в Гомельской областной инфекционной клинической больнице. Из них было 70 мужчин (65,1%) и 34 женщины (34,9%) в возрасте от 16 до 75 лет (средний возраст 39,7±1,6 лет). У 17 пациентов (16,3%) имелись признаки цирроза печени.

Получали противовирусную терапию 69 пациентов с ХГС: 50 с использованием стандартного ИФН и РБВ, 19 – ПЭГ-ИФН и РБВ.