

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.

Некоторые из них еще продолжают лечение, поэтому эффект терапии оценен у 48 пациентов.

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-28B (классификация NCBI) использовали метод ПЦР-ПДРФ с применением технологии миссматч-праймеров. Используемые праймеры были синтезированы по нашему заказу фирмой «Primetech» (Беларусь).

Результаты. Сравнение уровней АлАТ в группах с разными генотипами rs8099917 с помощью метода Манна-Уитни не выявило значимых различий между группами ($p=0,22$). Различий вирусной нагрузки в этих же группах не было выявлено ($p=0,85$, тест Манна-Уитни).

Выявлены более высокие значения АлАТ (Ме 114 Е/л, 25-75% 69-180,6) в группе с генотипом СС в зоне rs12979860 по сравнению с генотипами СТ и ТТ (Ме 69,8 Е/л, 25-75% 54,1-111), статистически значимые (тест Манна-Уитни $p=0,016$). Возможно, это свидетельствует о более эффективном иммунном ответе у лиц с генотипом СС, сопровождающемся большей выраженностью синдрома цитолиза. Вирусная нагрузка HCV в этих группах значимо не различалась ($p=0,59$).

Для исследования роли вариантов SNP гена IL28B в эффективности противовирусного лечения ХГС обследовано 69 пациентов, которые получали препараты интерферона и рибавирина. Из них генотип 1 HCV имели 44 человека (63,8%), генотип 2 или 3 – 25 человек (36,3%).

Проанализированы результаты лечения препаратами интерферона (вирусологический ответ в конце курса лечения или стойкий вирусологический ответ, СВО) у 48 пациентов с ХГС, остальные продолжают лечение. На терапию ответили 11 из 38 (29%) пациентов, получавших ИНФ и РБВ, и 4 из 10 (40%) пациентов, получавших ПЭГ-ИФН и РБВ. Учитывая, что частота СВО в этих двух группах различалась несущественно ($p=0,70$, точный критерий Фишера), для дальнейшего анализа они были объединены.

Проанализированы SNP rs8099917 и rs12979860 в группах пациентов, ответивших и не ответивших на лечение (таблица).

Ответ на терапию был ниже у лиц с 1 генотипом HCV по сравнению с иными генотипами ($\chi^2=12,7$, $p=0,0004$). Интересным является факт, что 1 генотип HCV чаще, чем иные генотипы, выявляется у лиц с «неблагоприятными» вариантами гена IL28B в зоне rs8099917 (GG или TG) по сравнению с «благоприятным» вариантом ТТ ($p=0,005$, точный критерий Фишера). Такая же зависимость имеется для полиморфизма rs12979860 (более часто выявлялся 1 генотип HCV у лиц с «неблагоприятными» вариантами СТ или ТТ ($\chi^2=7,92$, $p=0,005$)).

Таблица 1 – Частота встречаемости различных вариантов гена IL28B в зонах rs12979860 и rs8099917 у лиц, ответивших и не ответивших на лечение

Ответ на лечение	rs8099917 (n=48)			rs12979860 (n=48)			Всего
	TT	TG	GG	CC	CT	TT	
Ответ (всего/ с генотипом HCV 1)	12 / 4	3 / 1	0	11 / 4	4 / 1	0	15/5
Неответ (всего/ с генотипом HCV 1)	15/10	13/13	5 / 5	7 / 4	16/14	10/10	33/28

При сравнении частот «благоприятных» гомозиготных носительств TT и CC у ответивших и не ответивших на интерферонотерапию выявлено, что частота генотипа TT в зоне rs8099917 была выше у ответивших (80%), чем у не ответивших (45,5%), статистически значимо ($p=0,032$, точный критерий Фишера). Частота генотипа CC в зоне rs12979860 у ответивших (73,3%) была значительно выше, чем у не ответивших (21,2%, $p=0,001$, точный критерий Фишера). Ни у одного из ответивших на терапию пациентов не встречались гомозиготные «неблагоприятные» варианты GG в зоне rs8099917 или TT в зоне rs12979860.

Рассчитывалось отношение шансов (OR, 95% ДИ) ответа на терапию у пациентов с «благоприятным» генотипом TT в зоне rs8099917 по сравнению с генотипами TG или GG, $OR = 4,8$ (1,1 – 20,2). Для генотипа CC в зоне rs12979860 по сравнению с генотипами CT или TT, $OR = 10,2$ (2,5–42,1). Это доказывает несколько большую прогностическую ценность определения SNP rs12979860 по сравнению с rs8099917.

Заключение. У пациентов с ХГС выявлены повышенные значения АлАТ у лиц с генотипом CC в зоне rs12979860, что может свидетельствовать о большей активности иммунного цитолиза. У пациентов с 1 генотипом HCV статистически чаще встречаются мутантные аллели в SNP rs8099917 ($p=0,005$) и rs12979860 ($p=0,005$). Эти факторы являются взаимно отягощающими и уменьшают вероятность ответа на терапию у пациентов с 1 генотипом вируса. Ответ на терапию ИФН и РБВ был выше при наличии у пациентов «благоприятных» вариантов TT (rs8099917) и CC (rs12979860), при гомозиготном носительстве «неблагоприятных» вариантов GG (rs8099917) и TT (rs12979860) ни один из пациентов на терапию не ответил. Тестирование на полиморфизмы гена IL-28B rs8099917 и rs12979860 можно рекомендовать перед началом противовирусного лечения всем пациентам с генотипом 1 HCV в качестве прогностических факторов ответа на лечение. Несколько большую прогностическую ценность, на наш взгляд, имеет определение SNP rs12979860 по сравнению с rs8099917.

Литературные ссылки

1. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / Fried MW [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2002. – V.347. – P. 975–982.
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. 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.
4. Genetic Variation in IL28B Is Associated With Chronic Hepatitis C and Treatment Failure: A Genome-Wide Association Study / A. Rauch [et al.] / Gastroenterology. -2010. – V. 138. – P. 1338–1345.

Нечипоренко Н.А., Нечипоренко А.Н.

ОСТРЫЙ ЭПИДИДИМИТ ХЛАМИДИЙНОЙ ЭТИОЛОГИИ

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

Актуальность. Острый эпидидимит (ОЭ) у мужчин в возрасте 18-45 лет среди заболеваний мочеполовой системы занимает пятое место после простатита, инфекций мочевыводящих путей, МКБ и неосложненных инфекций, передаваемых половым путем [1, 2].

У молодых мужчин наиболее частой причиной ОЭ является инфицирование половым путем, возбудитель – *C. trachomatis*, а у старших мужчин – инфекции мочевыводящих путей (возбудитель – кишечная палочка) [3].

Цель исследования – установить роль хламидийной инфекции в развитии ОЭ.

Материал и методы. Наблюдали 82 мужчин, страдавших односторонним ОЭ. Возраст пациентов 19-40 лет.

Всем пациентам выполнялись общий анализ крови, анализ мочи, УЗИ органов мошонки, микроскопическое исследование мазков из уретры, 37 пациентом проведено исследование секрета простаты, 15 пациентом выполнен посев отделяемого из уретры и 7 пациентом выполнена уретроскопия с целью уточнения состояния слизистой мочеиспускательного канала.