

*Данилов Д.Е., Литвинчук Д.В.*  
**ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭТИОТРОПНОЙ  
ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С  
ПЕГИЛИРОВАННЫМ ИНТЕРФЕРОНОМ И РИБАВИРИНОМ  
У ПАЦИЕНТОВ С 1 ГЕНОТИПОМ**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,  
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Терапия хронического гепатита С (ХГС) пегилированными интерферонами (ПЕГИФН) и рибавирином дает положительные результаты в 40-54% случаев, а также может сопровождаться серьезными побочными эффектами. В связи с этим индивидуализация показаний к инициации терапии на основании генетических особенностей пациентов представляется крайне важной.

Вероятность успеха двухкомпонентной 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 разным оценкам, 20-40%. Имеются публикации, в которых сообщается о влиянии различных мутаций гена хемокинового рецептора-5 (CCR5 wt/ $\Delta$ 32) на частоту спонтанного клиренса HCV и активность воспаления, а также на выраженность вирусной нагрузки.

Цель – оценить влияние генетического полиморфизма по генам IL28B, CCR5 и TNF $\alpha$  на эффективность этиотропной терапии ПЕГИФН и рибавирином пациентов с 1 генотипом ХГС, а также установить взаимосвязь других характеристик пациентов с результатами терапии ПЕГИФН и рибавирином.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 78 пациентов с ХГС, которым проводилась терапия ПЕГИФН и рибавирином в Центре инфекционной гепатологии на базе ГКИБ г. Минска в период с 2008 по 2015 гг. Статистическая обработка выполнена при помощи IBM SPSS Statistics 22.0.

Результаты. Среди обследованных 78 пациентов мужчин было 35, женщин 43, соотношение 1/1,23. Медиана возраста составила 36 лет с минимальным возрастом 21 год и максимальным – 64 года. Уровень общего билирубина до начала терапии был повышен у

43,6% (34/78) пациентов. Медиана общего билирубина составила 16,17 мкмоль/л (межквартильный диапазон 13,37-21,5 мкмоль/л).

Уровень АлАТ на момент инициации терапии был повышенным у 37,2% (29/78) пациентов. Медиана АлАТ составила 52,3 Ед/л (межквартильный диапазон 36,5-87,5 Ед/л). За верхнюю границу нормы АлАТ принято 65 Ед/л.

Медиана вирусной нагрузки (ВН) 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.

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

Результаты этиотропной терапии распределились следующим образом. Полный не-ответ – 23,1% (18/78), частичный не-ответ – 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).

Методом Краскала-Уоллиса для 3 независимых групп была обнаружена статистически значимая разница в результатах 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).

Далее, 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,  $p = 0,002$ ,  $\eta^2 = 0,306$ . Статистически значимые различия в эффективности терапии у пациентов с генотипом IL28b CC и CT обнаружены на одностороннем уровне ( $p=0,04$ ). Обнаружены различия в эффективности терапии для генотипов CT и TT,  $\chi^2$  (df 1) = 4,102,  $p = 0,042$ ,  $\eta^2 = 0,062$ .

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 (1/54). 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, GG и GA. Генотип 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).

Полагаем, что увеличение числа наблюдений может способствовать выявлению статистически значимых различий в этиотропной терапии ПЕГИФН и рибавирином в зависимости от генотипов по CCR5 (Rs333/del32) и TNF $\alpha$  (rs1800629).

Снижение концентрации гемоглобина и связанное с этим снижение дозы рибавирина было связано с большей вероятностью успешной терапии (Н Краскала-Уоллиса,  $\chi^2$  (df 1) = 4,188,  $p=0,041$ ,  $\eta^2=0,054$ ).

Для остальных предполагаемых предикторов (нормализация АлАТ, нормализация общего билирубина, наличие предшествующей этиотропной терапии ПЕГИФН и рибавирином в анамнезе, а также тип ПЕГИФН не оказывали статистически значимого влияния на исход терапии).

Заключение. Установлена положительная предикция генотипа IL28b CC у пациентов с этиотропной терапией ХГС ПегИФН и

рибавирином, полиморфизмы CCR5 и TNF $\alpha$  требуют дальнейшего изучения. Снижение гемоглобина в ходе лечения связано с благоприятным результатом терапии.

Danilau D., Litvinchuk D.

PREDICTORS OF CHRONIC HEPATITIS C G1 RESPONSE TO CAUSAL THERAPY BY PEGYLATED INTERFERON AND RIBAVIRIN

Belarusian State Medical University, Minsk, the Republic of Belarus

This article reports on researching the predictors of response to therapy with PEGIFN and ribavirin in patients suffering from chronic hepatitis C. Both genetic (SNPs in IL28b, CCR5, TNF $\alpha$ ) and non-genetic host factors for possible positive effect on treatment outcome were evaluated. IL28b genotypes show positive prediction of treatment results. Further study needs to be provided in order to evaluate the role of other genetic factors.

*Демчило А.П., Мицура В.М., Красавцев Е.Л.*

**ЗНАЧЕНИЕ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ И ГЕНОТИПА ВИРУСА ГЕПАТИТА С В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ**

УО «Гомельский государственный медицинский университет»,  
Гомель, республика Беларусь

Актуальность. Вирусная нагрузка (ВН) и генотип вируса С (ВГС) являются наиболее важными показателями оценки эффективности терапии хронического гепатита С (ХГС).

Цель – оценить значимость ВН и генотипа вируса для контроля эффективности противовирусной терапии ХГС.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ лабораторных данных пациентов с ХГС, получавших комбинированную этиотропную терапию интерфероном и рибавирином. Для исследования были взяты пациенты, у которых известны генотип вируса гепатита С и ВН. Обнаружение в сыворотке крови РНК вируса гепатита С (РНК HCV), ВН и генотипа вируса проводилось методом ПЦР у 172 пациентов с ХГС. Среди пациентов были 54 женщины (31,4%) и 118 мужчин (68,6%) в возрасте от 3 до 63 лет.

Выявление РНК HCV в плазме периферической крови проводили с применением тест-системы «АмплиСенс HCV-240/ВКО-440» методом обратной транскрипции и ПЦР с