

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.36-002.2-092:612.112.94.015.2:612.6]:575.083

Моренец Т.М.¹, Книжник Т.А.², Еремина Г.А.², Горodin В.Н.^{1,2}, Авдеева М.Г.¹

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL-28B У ПАЦИЕНТОВ С ГЕПАТИТОМ С В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350015, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, 204;

²ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350015, Россия, г. Краснодар

Цель исследования – изучение распространенности генотипов полиморфизма гена IL-28B среди больных хроническим гепатитом С (ХГС) в Краснодарском крае для прогноза эффективности различных схем противовирусной терапии. Проведено определение полиморфизма единичных нуклеотидов (ПЕН) в локусах rs8099917 и rs12979860 гена IL-28B у 833 пациентов с ХГС генотипом 1 в возрасте от 18 до 73 лет, проживающих на территории Краснодарского края, с определением у 260 из них вирусной нагрузки. Для генотипирования IL-28B применен метод аллель-специфической ПЦР с тест-системой «АмплиСенс Геноскрин IL-28B-FL» в амплификаторе ROTOR-GENE Q в режиме реального времени; исследование маркера rs12979860 проведено в комплексе с маркером rs8099917. Сочетания генотипических вариантов ПЕН IL-28B сопоставлены с частотой достижения РВО и УВО при двухкомпонентной противовирусной терапии ИФН/рибавирин (20 человек) и ПЕГ-ИФН/рибавирин (68 человек), а также «тройной» терапии: ПЕГ-ИФН/рибавирин/ингибиторы протеазы 1-го и 2-го поколения (16 человек).

В Краснодарском крае у больных ХГС с генотипом 1 преобладает гетерозиготный вариант СТ rs12979860 IL-28B (58,3%), потенциально неблагоприятный при назначении двойной терапии. Выявляемость протективного аллеля СС в 2,1 раза реже (27,7%). В локусе rs8099917 доминирует (53,4%) благоприятный генотип ТТ, незначительно превышающий частоту гетерозиготного генотипа риска GT (41,2%). Частота сочетаний различных генотипов (протективных СС + ТТ, менее благоприятных СТ + ТТ, наиболее прогностически негативных СТ + GT) по двум локусам гена IL-28B примерно одинакова – от 26,3 до 32%. У пациентов с протективными аллелями СС + ТТ отмечена достоверно более высокая вирусная нагрузка по сравнению с группой больных с неблагоприятными гомозиготами ТТ + GG.

При лечении больных гепатитом С, имеющих генотипы СС + ТТ в исследуемых локусах (rs12979860 и rs8099917) по схемам ИФН/рибавирин и ПЕГ-ИФН/рибавирин, РВО отмечен у 100%, а УВО – у 89,4–84,9% больных соответственно. Сочетание аллелей гена IL-28B (СТ + ТТ) существенно, до 50%, снижает эффективность терапии ПЕГ-ИФН/рибавирин; наиболее высокий удельный вес в этом процессе имеет сочетание гетерозигот СТ + GT, где УВО не превышает 33,3%. Тройная терапия ПЕГ-ИФН/рибавирин/ингибиторы протеазы 1-го и 2-го поколения нивелирует значимость сочетания неблагоприятных генотипов ПЕН гена IL-28B, позволяя у больных с отсутствием протективных аллелей СС + ТТ добиться РВО во всех случаях, УВО – у 85,7% пациентов.

В выборе схем терапии больных ХГС генотипа 1 целесообразен дифференцированный подход с учетом благоприятных и неблагоприятных сочетаний генотипических вариантов гена IL-28B по rs12979860 и rs8099917. У пациентов с наличием по указанным локусам протективных аллелей СС + ТТ двойная терапия комбинацией пегилированных, а также стандартных ИФН с рибавирином высокоэффективна и может быть предпочтительной; при сочетании менее благоприятных аллелей СТ + ТТ и особенно неблагоприятных гетерозигот СТ + GT гена IL-28B целесообразно применение тройной терапии ПЕГ-ИФН/рибавирин/ингибиторы протеаз 1-го и 2-го поколения либо безинтерфероновых схем терапии. Изучение распределения генотипов ПЕН гена IL-28B и их сочетаний у больных ХГС на территории края позволило рационально оценить потребность данной когорты пациентов в различных, в том числе дорогостоящих безинтерфероновых, схемах терапии.

Ключевые слова: гепатит С; интерлейкин 28B; лечение; интерферон альфа; ингибиторы протеаз.

Для цитирования: Моренец Т.М., Книжник Т.А., Еремина Г.А., Горodin В.Н., Авдеева М.Г. Распространенность и прогностическое значение полиморфизма гена интерлейкина 28B у больных гепатитом С в Краснодарском крае. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016; 21 (6):335-340. DOI: 10.17816/EID40939

Morenets T.M.¹, Knizhnik T.A.², Eremina G.A.², Gorodin V.N.^{1,2}, Avdeeva M.G.¹

PREVALENCE RATE AND PROGNOSTIC VALUE OF THE IL-28 GENE POLYMORPHISM IN HEPATITIS C PATIENTS IN THE KRASNODAR TERRITORY

¹Kuban State Medical University, 204, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation;

²Specialized Clinical Hospital of Infectious Diseases, 204, Sedina str., Krasnodar, 350015, Russian Federation

Objective. The study of the prevalence rate of the IL-28B genotype polymorphism in chronic hepatitis C (CHC) patients in the Krasnodar territory for the prediction of the effectiveness of various schemes of antiviral therapy.

Materials and methods. There was executed the determination of single nucleotide polymorphisms (SNP) at loci rs8099917 and rs12979860 of the IL-28B gene in 833 CHC genotype 1 patients, aged of from 18 to 73 years, living in the Krasnodar Territory. In 260 cases the viral load has been determined. For genotyping IL-28B there was used the method of allele-specific PCR test system «AmpliSens Genoskrin IL28B-FL» in a amplifier with system of detection of fluorescent signal in real-time mode «Rotor-Gene Q» («Qiagen», Germany). The investigation of the marker rs12979860 study was performed in combina-

Для корреспонденции: Авдеева Марина Геннадьевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, e-mail: avdeevam@mail.ru

tion with the marker rs8099917. Combinations of genotypic variants SNP IL-28B were compared with the rate of early virological response (EVR) and Sustained Virological Response (SVR) under antiviral therapy comprised of two components IFN/ribavirin (20) and PEG-IFN/ribavirin (68 patients), as well as the "triple therapy": PEG-IFN/RBV/inhibitors protease 1 and 2 generations (16 cases).

Results and discussion. In the Krasnodar territory in CHC genotype 1 patients there is prevailed heterozygous variant rs12979860 CT IL-28B (58.3%), potentially unfavorable in the prescription of "double" therapy. The detection rate of the protective allele CC is 2.1 times less often (27.7%). In the rs8099917 locus there is dominated favorable TT genotype (53.4%), slightly exceeding the frequency of heterozygous risk genotype GT (41.2%). The frequency of combinations of various protective genotypes (CC+CT), less favorable (CT+TT), the most unfavorable for the prognosis (CT+GT) for two interleukin 28B gene loci is about the same accounting of from 26.3 to 32%. Patients with protective CC+TT alleles had the significantly higher viral load if compared with a group of patients with unfavorable TT+GG homozygotes. In the treatment of CHC patients with genotype CC+CT in investigated loci (rs12979860 and rs8099917) according to such schemes as IFN/RBV and Peg-IFN/RBV, EVR was observed in 100% and SVR - in 89.4-849% of patients respectively. The combination of CT+TT alleles of the IL28B gene significantly reduced the effectiveness of treatment of PEG-IFN/RBV to 50%; in this process a combination of CT+GT heterozygotes has the highest proportion while SVR does not exceed 33.3%. "Triple" therapy with PEG-IFN/RBV/protease inhibitors of 1st and 2nd generations eliminates the significance of the combination of unfavorable genotypes SNP of the interleukin 28B gene, allowing to achieve EVR in all the patients with the absence of protective alleles CC+TT, SVR - in 85.7% of cases.

Conclusion. In choosing treatment regimens for CHC genotype 1 patients the differentiated approach is appropriate, with taking into account the favorable and unfavorable combinations of genotypic variants of the IL28B gene concerning rs12979860 and rs8099917. In patients with the presence of protective alleles CC+TT on these loci, a "double" combination therapy by as pegylated as well standard interferon preparations with ribavirin is highly effective and may be preferred; in the combination of less favorable alleles CT+TT, and particularly unfavorable heterozygotes CT+GT of IL-28B gene, it is advisable to use a "triple" therapy with PEG-IFN/RBV/protease inhibitors of 1st and 2nd generations or non-interferon regimens. The study of the distribution of SNP genotypes of IL28B genes and their combinations in CHC patients allowed to evaluate rationally the need of that cohort of patients for various, including expensive non-interferon, therapy schemes.

Key words: hepatitis C; interleukin 28B treatment; interferon alpha; protease inhibitors

For citation: Morenets T.M., Knizhnik T.A., Eremina G.A., Gorodin V.N., Avdeeva M.G. Prevalence rate and prognostic value of the IL-28 gene polymorphism in hepatitis C patients in the Krasnodar territory. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal)*. 2016; 21(6): 335-340. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40939

For correspondence: Marina G. Avdeeva, MD, PhD, DSci., professor, head of the Department of infectious diseases and phthisiopulmonology, Kuban State Medical University, 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation. E-mail: avdeevam@mail.ru

Information about authors:

Avdeeva M.G., <http://orcid.org/0000-0002-4979-8768>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 01.09.2016

Accepted 15.11.2016

Гепатит С входит в число социально значимых заболеваний и оказывается одной из основных причин хронической болезни печени. По оценкам ВОЗ, в мире 170 млн людей (3% населения) инфицированы вирусом гепатита С (ВГС) [1]. На территории Краснодарского края выявлено значительное разнообразие циркулирующих генотипов вируса гепатита С: 1a, 1b, 2, 3a. В популяции больных преобладают генотипы 1b (48%) и 3a (38%) [2, 3], что в целом отражает пейзаж инфекции европейской части России.

В противовирусной терапии (ПВТ) пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) важен учет предикторов эффективности лечения, особенно при 1 генотипе HCV, учитывая его большую устойчивость к терапии интерфероном и рибавирином. В последние годы появился прогностически значимый маркер результативности ПВТ у больных ХГС с генотипом 1 – генотип по полиморфизму единичных нуклеотидов (ПЕН) гена IL-28B в локусе rs12979860 и локусе rs8099917. В основе полиморфизма гена IL-28B, который в известной степени определяет чувствительность иммунной

системы к стимуляции интерфероном (ИФН), лежат две однонуклеотидные замены в 19-й хромосоме: замена цитозина на тимин (C > T) в локусе rs12979860 и замена тимина на гуанин (T > G) в локусе rs8099917 [4]. Исходя из комбинации аллелей, возможны три генотипических варианта полиморфизма гена IL-28B по локусу rs12979860: CC, CT и TT. Аллель rs12979860 C является мажорным, т. е. встречается чаще, а аллель rs12979860 T – минорным, встречается реже. Возможные генотипы ПЕН этого же гена по локусу rs8099917 – TT, GT и GG. Аллель T – мажорный (генотип TT может определять спонтанное разрешение инфекции), аллель G – минорный аллель риска низкого ответа на ПВТ пегилированным ИФН (ПЕГ-ИФН) с рибавирином. В настоящее время генотип CC (полиморфизм rs12979860) ассоциируется с высокой частотой спонтанного клиренса HCV при остром гепатите С [5], положительным ответом на ПВТ при двойной терапии ПЕГ-ИФН/рибавирин. Показана также положительная прогностическая значимость вышеуказанного генотипа и генотипа TT (полиморфизм rs8099917) при тройной терапии с

Таблица 1

Исходные данные пациентов, получавших лечение гепатита С по двойной и тройной схеме

Схема лечения	Число больных	Пол и возраст				АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л	ВН, МЕ/мл	Генотип СС + ТТ, %
		мужчины	средний возраст	женщины	средний возраст				
ИФН/рибавирин ИФН альфа-2b – 95% ИФН альфа-2a – 5%	20	12	37,08±3,19	8	49,88±4,34	102,5±18,98	68,95±11,92	4,3 · 105±1,4 · 10 ⁵	75
ПЭГ-ИФН/рибавирин ПЭГ-ИФН-альфа2a – 38,2% ПЭГ-ИФН-альфа-2b – 39,7% ЦеПЭГ-ИФН-альфа2b – 22,1%	68	41	42,41±1,58	27	39,54±2,41	102,32±8,39	69,59±6,03	9,2 · 105±3,6 · 10 ⁵	44
ПЭГ-ИФН/рибавирин/ингибитор протеазы Телапревир – 31,3% Боцапревир – 12,5% Симепревир – 56,3%	16	11	40,82±3,66	5	32,5±5,07	115,69±16,03	76,94±10,36	8,2 · 105±2,1 · 10 ⁵	0

включением ингибиторов протеазы 1-го поколения у первичных больных ХГС с генотипом 1 [6]. Изучение распространения генетических вариантов полиморфизма гена IL-28B в различных регионах страны актуально, также как сопоставление их с результатами разных схем терапии.

Цель настоящего исследования – изучение распространения генотипов полиморфизма гена IL-28B по локусам rs12979860 и rs8099917 среди больных хроническим гепатитом С в Краснодарском крае для прогноза эффективности различных схем противовирусной терапии.

Материалы и методы

Проведено определение полиморфизма единичных нуклеотидов (ПЕН) в локусах rs8099917 и rs12979860 гена IL-28B у 833 пациентов с ХГС генотипом 1 в возрасте от 18 до 73 лет, обследованных в течение 2014–2015 гг. в микробиологической лаборатории ГБУЗ СКИБ; из них у 260 при различных генотипических вариантах гена IL-28B определена вирусная нагрузка (ВН). Для генотипирования IL-28B применен метод аллель-специфической ПЦР на тест-системе АмплиСенс Геноскрин IL-28B-FL и в амплификаторе ROTOR-GENE Q в режиме реального времени. С учетом наличия нескольких маркеров, расположенных в регуляторной области гена IL-28B и определяющих характер его работы, исследование маркера rs12979860 проведено в комплексе с маркером rs8099917.

Сочетания генотипических вариантов ПЕН IL-28B сопоставлены с частотой достижения РВО и УВО при двухкомпонентной противовирусной терапии ИФН/рибавирин (20 человек) и ПЭГ-ИФН/рибавирин (68 человек), а также тройной терапии: ПЭГ-ИФН/рибавирин/ингибиторы протеазы 1-го и 2-го поколения (16 человек). Исходные характеристики больных представлены в табл. 1.

Стандартные ИФН (ИФН альфа-2b и ИФН

альфа-2a) назначались в дозе 5 млн ЕД первые 10 дней ежедневно, затем через день в/м, ПЭГ-ИФН альфа-2a (Пегасис) – 180 мкг/нед, ПЭГ-ИФН альфа-2в (Пегинтрон) и ЦеПЭГ-ИФН альфа-2в (Альгерон) – 1,5 мкг/кг/нед п/к, рибавирин – 13,6–15 мг/кг ежедневно внутрь в 2 приема. Длительность терапии составила 48 нед. При использовании тройной схемы лечения боцапревир назначался по 800 мг 3 раза в день вместе с ПЭГ-ИФН/рибавирином в течение 44 нед после 4-недельного вводного периода приема только ПЭГ-ИФН/рибавирином; теллапревир – по 750 мг 3 раза в день в сочетании с ПЭГ-ИФН/рибавирином в течение 12 нед с продолжением терапии без теллапревира до 48 нед; симепревир – по 150 мг/сут в сочетании с ПЭГ-ИФН/рибавирином в течение 12 нед с последующим продолжением ПВТ без симепревир до 24 нед.

Оценивалась частота быстрого (через 4 нед терапии), раннего (через 12 нед) и устойчивого (через 24 нед после прекращения ПВТ) вирусологического ответа (БВО, РВО, УВО соответственно). Поскольку у части больных на момент оценки терапия продолжалась, процент УВО оценивали по отношению к числу закончивших терапию пациентов.

Результаты и обсуждение

При исследовании вариантов генотипов локуса rs12979860 гена IL-28B протективные гомозиготы по аллелю С (СС) выявлены у 27,7% обследованных (231 человек), встречаемость неблагоприятного аллеля риска Т в гомозиготах ТТ составила 13,9%, а аллеля риска Т в гетерозиготах СТ – 58,3% (табл. 2). В общей сложности однонуклеотидная замена (ПЕН) на минорный Т по локусу rs12979860 отмечена у 72,3% пациентов, что определяет такую же частоту потенциального риска неблагоприятного ответа на ПВТ интерферонами с рибавирином у больных ХГС.

Таблица 2

Исходные данные пациентов, получавших лечение гепатита С по двойной и тройной схеме

ПЕН	Генотип	Больные ХГС	
		число	%
rs 12979860	СС	231	27,7
	СТ	486	58,3
	ТТ	116	13,9
rs 8099917	ТТ	445	53,4
	GT	343	41,2
	GG	45	5,4

Анализ однонуклеотидной замены (ПЕН) в гене IL-28B rs8099917 выявил гомозиготы по протективному аллелю ТТ у 53,4% пациентов, однонуклеотидная замена Т на минорный G отмечена у 388 человек, что составило 46,6%, генотип риска GT определен у 41,2% обследованных, неблагоприятные гомозиготы GG – у 5,4% (см. табл. 2).

При комплексном одновременном исследовании генотипических вариантов IL-28B сочетание благоприятных протективных аллелей СС по локусу rs12979860 и ТТ по локусу rs 8099917 (СС + ТТ) зарегистрировано у 27,1% больных, на этом же уровне (26,3%) наблюдалось сочетание протективного аллеля ТТ rs8099917 и менее благоприятного аллеля риска Т в гетерозиготах СТ rs12979860 (СТ + ТТ). Наиболее частым, отмеченным у 267 (32%) больных ХГС, оказалось неблагоприятное сочетание минорного аллеля Т в гетерозиготах СТ rs12979860 с аллелем риска G в гетерозиготах GT rs 8099917 (СТ + GT). Распределение остальных комбинаций минорных аллелей в гомо- и гетерозиготах (ТТ + GT, ТТ + GG и СС + GT) составило по 8,5; 5,4 и 0,6% соответственно (рис. 1).

Сопоставление количественной вирусной нагрузки, определенной у 260 человек, выявило достоверно более высокую ($p < 0,05$) вирусную нагрузку у пациентов с протективными аллелями



Рис. 1. Частота встречаемости различных сочетаний генетических полиморфизмов IL-28B по локусам rs 12979860 и rs 8099917 среди пациентов с гепатитом С ($n = 833$) на территории Краснодарского края.

СС + ТТ по сравнению с группой больных с неблагоприятными гомозиготами ТТ + GG (табл. 3). Существенной разницы между сочетанием протективных генотипов СС + ТТ и большинством остальных, менее благоприятных в плане прогноза, ПВТ генотипов не установлено.

В группе пациентов, получавших терапию стандартными ИФН с рибавирином, сочетание протективных аллелей СС + ТТ отмечено у 15 (75%). Устойчивый вирусологический ответ (УВО) во всей группе достигнут у 83,3% завершивших терапию, в группе с протективными аллелями СС + ТТ – у 84,6% с получением раннего ВО у всех больных (рис. 2).

В общей группе леченых ПЭГ-ИФН/рибавирином с преобладанием (56%) потенциально неблагоприятных генотипов полиморфизма IL-28B, быстрый, ранний и УВО отмечены у 53,2; 86,9 и 66% соответственно, против 65,4; 100 и 89,4% в группе лиц с протективными аллелями СС + ТТ и 52,8; 75 и 50% – у лиц с отсутствием аллелей СС + ТТ (рис. 3). При сочетании гетерозигот СТ + GT частота УВО снижена до 33,3%, при комбинации гетерозигот по rs12979860 с протективным аллелем ТТ по локусу rs8099917 (СТ + ТТ) УВО отмечен у 50% закончивших терапию (рис. 4).

Тройная терапия ПЭГ-ИФН/рибавирин в соче-

Таблица 3

Вирусная нагрузка HCV при различных сочетаниях генотипов IL-28B у пациентов с гепатитом С

Сочетание генотипов IL-28B по локусам		Число больных	Вирусная нагрузка, МЕ/мл
rs 12979860	rs 8099917		
СС	ТТ	63	$7,2 \cdot 10^5 \pm 1,2 \cdot 10^5$ *
СТ	ТТ	69	$1,4 \cdot 10^6 \pm 5,5 \cdot 10^5$
ТТ	ТТ	10	$4,6 \cdot 10^5 \pm 2,3 \cdot 10^5$
СТ	GT	72	$5,5 \cdot 10^5 \pm 1,4 \cdot 10^5$
ТТ	GT	31	$7,2 \cdot 10^5 \pm 2,9 \cdot 10^5$
ТТ	GG	15	$2,9 \cdot 10^5 \pm 1,2 \cdot 10^5$

Примечание. * – $p > 0,05$ между сочетаниями генотипов СС + ТТ и ТТ + GG.

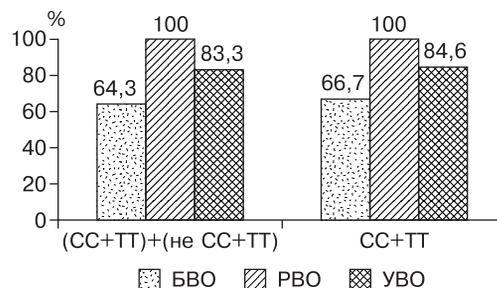


Рис. 2. Частота быстрого (БВО), раннего (РВО) и устойчивого (УВО) вирусологического ответа при терапии пациентов с гепатитом С стандартными ИФН с рибавирином (генотип СС + ТТ у 75% больных).

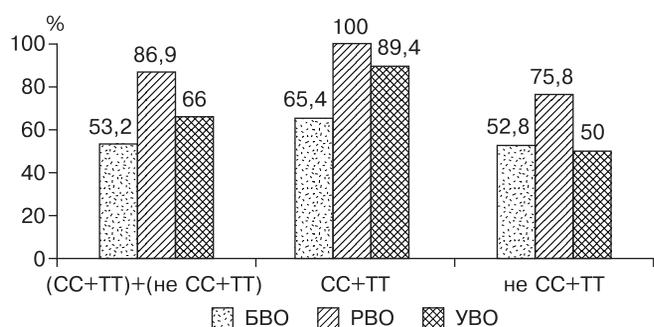


Рис. 3. Частота быстрого (БВО), раннего (РВО) и устойчивого (УВО) вирусологического ответа при терапии ПЕГ-ИФН с рибавирином у пациентов с гепатитом С при разных аллельных вариантах rs12979860 и rs8099917 гена IL-28B (генотип CC + TT у 44%).

тании с ингибиторами протеазы 1-го и 2-го поколения при отсутствии благоприятных аллелей гена IL-28B позволила добиться РВО у всех больных, УВО – у 85,7% пациентов (отсутствие УВО у двух пациентов с генотипами IL-28B СТ + GT) (рис. 5).

Таким образом, на территории Краснодарского края у больных ХГС с генотипом 1 преобладает потенциально неблагоприятный по прогнозу двойной ПВТ гетерозиготный вариант ПЕН rs12979860 IL-28B СТ. Выявляемость протективного аллеля CC у пациентов с ХГС существенно (в 2,1 раза) реже. Это согласуется с данными авторов, изучавших распространенность генотипов IL-28B у больных ХГС на территориях с преобладанием европеоидной расы [7, 8]. Преобладание гетерозиготного варианта СТ связывают с большей вероятностью спонтанной элиминации ВГС в когорте лиц с генотипом CC в данном ПЕН [8]. В локусе rs8099917 доминирует благоприятный генотип TT, незначительно превышающий частоту гетерозиготного варианта GT; частота встречаемости неблагоприятных гомозигот по обоим локусам гена IL-28B незначительна. Частота сочетаний различных полиморфизмов (протективных CC + TT, ме-

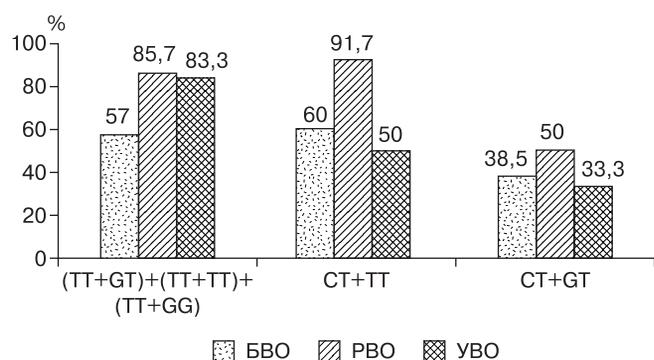


Рис. 4. Частота быстрого (БВО), раннего (РВО) и устойчивого (УВО) вирусологического ответа у пациентов с гепатитом С при терапии ПЕГ-ИФН с рибавирином и наличии неблагоприятных генотипических вариантов IL-28B.

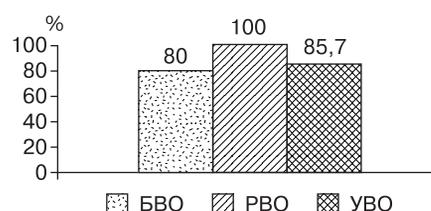


Рис. 5. Частота быстрого (БВО), раннего (РВО) и устойчивого (УВО) вирусологического ответа у пациентов с гепатитом С при тройной терапии и наличии неблагоприятных генотипических вариантов гена IL-28B (генотип CC + TT – 0%).

нее благоприятных СТ + TT, наиболее прогностически негативных СТ + GT) по двум локусам гена IL-28B примерно одинакова – от 26,3 до 32%.

Изучение распределения генотипов ПЕН гена IL-28B и их сочетаний у пациентов с ХГС на территории края позволило рационально оценить потребность данной когорты в различных, в том числе дорогостоящих безинтерфероновых, схемах ПВТ.

Анализ эффективности ПВТ с учетом генотипических вариантов по двум исследуемым локусам rs12979860 и rs8099917 у больных ХГС показал протективную значимость сочетания генотипов CC + TT с достижением РВО у 100% и УВО у 89–84,9% пациентов. Эти результаты двойной схемы ПВТ у больных с сочетанием протективных аллелей при применении комбинации не только ПЕГ-ИФН, но и стандартных ИФН с рибавирином, могут конкурировать с эффективностью более дорогостоящих схем тройной и безинтерфероновой терапии.

Сочетание неблагоприятных аллелей гена IL-28B существенно (до 50%) снижает эффективность ПВТ ПЕГ-ИФН/рибавирином; наиболее высокий удельный вес в этом процессе занимает сочетание гетерозигот СТ + GT, где УВО не превысил 33,3%. Тройная терапия ПЕГ-ИФН/рибавирином/ингибиторы протеазы 1-го и 2-го поколения нивелирует значимость сочетания неблагоприятных генотипов ПЕН гена IL-28B, позволяя добиться РВО у всех больных, УВО у 85,7% пациентов.

Рациональный подход к терапии лиц с ХГС позволяет избежать дополнительных финансовых затрат на тройную и безинтерфероновую терапию у пациентов с сочетанием протективных аллелей CC + TT по rs12979860 и rs8099917 гена IL-28B и изначально планировать ее при сочетании генотипов не-CC + TT и особенно гетерозигот СТ + GT.

Выводы

1. На территории Краснодарского края у больных ХГС генотипом 1 существенно реже (27,7% против 58,3%) встречаются протективные гомозиготы по аллелю С (CC) по сравнению с аллелем риска Т в гетерозиготах СТ по локусу rs12979860

ПЕН гена IL-28B. В локусе rs8099917 гена IL-28B гомозиготы по протективному аллелю TT выявляют у 53,4%, генотип риска GT – у 41,2% обследованных пациентов. У лиц с протективными аллелями CC + TT отмечают достоверно более высокую вирусную нагрузку по сравнению с группой больных с неблагоприятными гомозиготами TT + GG.

2. Комплексное одновременное исследование генотипических вариантов IL-28B по двум локусам rs12979860 и rs8099917 позволяет определить частоту встречаемости их благоприятных и потенциально неблагоприятных для исхода ПВТ сочетаний, что повышает диагностическую и прогностическую ценность метода.

3. В выборе схем терапии больных ХГС генотипом 1 целесообразен дифференцированный подход с учетом благоприятных и неблагоприятных сочетаний генотипических вариантов гена IL-28B по rs12979860 и rs8099917. У пациентов с наличием по указанным локусам протективных аллелей CC + TT двойная терапия комбинацией пегилированных, а также стандартных ИФН с рибавирином высокоэффективна и может быть предпочтительной; при сочетании неблагоприятных гетерозигот (особенно CT + GT) гена IL-28B целесообразно применение тройной терапии ПЕГ-ИФН/рибавирином/ингибиторы протеазы 1-го и 2-го поколения либо схем с безинтерфероновыми противовирусными препаратами.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Perz J., Armstrong G., Farrington L. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J. Hepatol.* 2006; 45 (4): 529–38.
- Авдеева М.Г., Городин В.Н., Кончакова А.А., Дубинина В.А., Котова Н.В., Стриханов К.С. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика и геновариантная структура HCV-инфекции на территории Краснодарского края. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2013; (6): 8–16.
- Вирусные гепатиты: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. М.Г. Авдеевой, В.Н. Городина.* Краснодар: Качество; 2016.
- Симанкова Т.В., Гармаш И.В., Аришева О.С., Манухина Н.В. Полиморфизм гена IL-28B как предиктор ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С. *Клиническая фармакология и терапия.* 2012; 21 (1): 17–22.
- Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P., Qi Y., Ge D., O’Huigin C. et al. Genetic variation IL 28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature.* 2009; 461 (7265): 798–801.
- Ge D., Fellay J., Thompson A.J., Simon J.S., Shianna K.V., Urban T.J. et al. Genetic variation in IL 28B predicts hepatitis C treatment induced viral clearance. *Nature.* 2009; 461 (7262): 399–401.
- Арсентьева Н.А., Останкова Ю.В., Любимова Н.Е., Семенов А.В. Полиморфизм гена IL28B у здоровых и больных хроническим вирусным гепатитом С жителей Санкт-Петербурга. В кн.: *Молекулярная диагностика. 2014: Сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием.* т. 1: 120.
- Карандашова И.В., Долгин В.А., Неверов А.Д., Чуланов В.П. Распространенность различных генотипов IL28B среди здоровых лиц и больных хроническим гепатитом С в Москве. В кн.: *Молекулярная диагностика 2014: Сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием.* т. 1: 149.

REFERENCES

- Perz J., Armstrong G., Farrington L. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J. Hepatol.* 2006; 45 (4): 529–38.
- Avdeeva M.G., Gorodin V.N., Konchakova A.A., Dubinina V.A., Kotova N.V., Strikhanov K.S. et al. Clinical and epidemiological characteristics and the HCV-infection genovariantnaya structure in the Krasnodar Territory. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2013; (6): 8–16. (in Russian)
- Viral Hepatitis: Diagnosis, Treatment, Prevention [Virusnye gepatity: diagnostika, lechenie, profilaktika] / Eds M.G. Avdeeva, V.N. Gorodin.* Krasnodar: Kachestvo; 2016. (in Russian)
- Simankova T.V., Garmash I.V., Arisheva O.S., Manukhina N.V. Polymorphism of the IL-28B gene as a predictor of response to antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2012; 21 (1): 17–22. (in Russian)
- Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P., Qi Y., Ge D., O’Huigin C. et al. Genetic variation IL 28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature.* 2009; 461 (7265): 798–801.
- Ge D., Fellay J., Thompson A.J., Simon J.S., Shianna K.V., Urban T.J. et al. Genetic variation in IL 28B predicts hepatitis C treatment induced viral clearance. *Nature.* 2009; 461 (7262): 399–401.
- Arsent’eva N.A., Ostantkova Yu.V., Lyubimova N.E., Semenov A.V. IL28B gene polymorphism in healthy subjects and patients with chronic viral hepatitis C in St. Petersburg residents. In: *Molekulyarnaya Diagnostika. 2014: Sbornik Trudov VIII Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem.* vol 1: 120. (in Russian)
- Karandashova I.V., Dolgin V.A., Neverov A.D., Chulanov V.P. The prevalence of different genotypes IL28B among healthy subjects and patients with chronic hepatitis C in Moscow. In: *Molekulyarnaya Diagnostika. 2014: Sbornik Trudov VIII Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem.* vol 1: 149. (in Russian)

Поступила 01.09.2016

Принята в печать 15.11.2016

Сведения об авторах:

Моренец Татьяна Михайловна, доцент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, канд. мед. наук; **Книжник Татьяна Александровна**, врач-бактериолог микробиологической лаб. ГБУЗ СКИБ МЗ КК; **Еремина Галина Анатольевна**, зав. микробиологической лаб. ГБУЗ СКИБ МЗ КК;

Городин Владимир Николаевич, доктор мед. наук, зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, главный врач ГБУЗ СКИБ МЗ КК.