

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ИЛ-28В ПРИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Вирусный гепатит С входит в число социально значимых заболеваний и является одной из основных причин хронической болезни печени. По оценкам ВОЗ, в мире 170 млн людей, или 3 % населения, инфицированы вирусом гепатита С (HCV). Несмотря на большие достижения в изучении патогенеза острого и хронического гепатита С, остается много нерешенных вопросов в области диагностики, профилактики и лечения этого инфекционного заболевания.

В настоящее время «золотым стандартом» противовирусной терапии хронического гепатита С является пегилированный интерферон а в сочетании с рибавирином. Комбинированная противовирусная терапия обеспечивает устойчивый вирусологический ответ (УВО) в среднем у 50-60 % больных хроническим гепатитом С, в том числе у 40-50 % пациентов с генотипом 1 и 70-80 % – с генотипами 2 и 3 (рис. 1). Индивидуальный подход к лечению (подбор оптимальных доз рибавирина и длительности терапии в зависимости от прогностических факторов), повышение приверженности пациентов к лечению, своевременная профилактика и коррекция нежелательных явлений повышают эффективность лечения, однако почти в 40 % случаев противовирусная терапия оказывается неэффективной.

Рис. 1. Частота (%) УВО при лечении хронического гепатита С пегилированным интерфероном и рибавирином в зависимости от генотипа HCV.

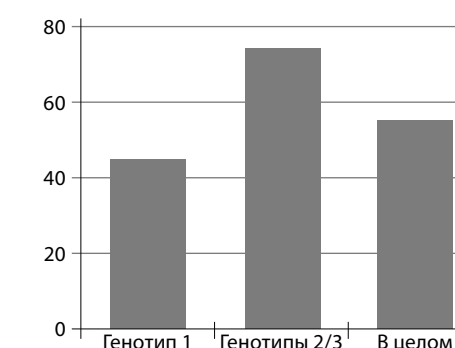


Таблица 1. Предикторы ответа на стандартную противовирусную терапию хронического вирусного гепатита С.

№	Предикторы	Благоприятное значение	Неблагоприятное значение
1.	Генотип HCV	2,3	1,4
2.	Раса	Европеиды	Афроамериканцы
3.	Возраст	Молодой, средний	Пожилый
4.	Масса тела	Нормальный	Избыточный
5.	Наличие фиброза	F 0-2	F 3-4
6.	Сопутствующая патология	Отсутствие	Наличие (СД, инсулинорезистентность)
7.	Вирусная нагрузка	<400000 МЕ/мл	>400000 МЕ/мл
8.	Наличие раннего вирусологического ответа	+	-
9.	Адекватная длительность противовирусной терапии	+	-
10.	Своевременная коррекция нежелательных явлений	+	-
11.	Приверженность пациентов к лечению	+	-
12.	ВИЧ-статус	Отрицательный	Положительный
13.	Генотип ИЛ-28В Rs12979860 Rs12979817	CC TT	CT, TT GT, GG

Наряду с генотипом вируса выделяют ряд факторов, оказывающих влияние на эффективность противовирусной терапии. К ним относят факторы хозяина (возраст, раса, масса тела, выраженность фиброза печени, наличие сопутствующих заболеваний, в частности сахарного диабета или инсулинорезистентности, генетический полиморфизм ИЛ-28В, приверженность пациента к лечению) и вируса (табл. 1).

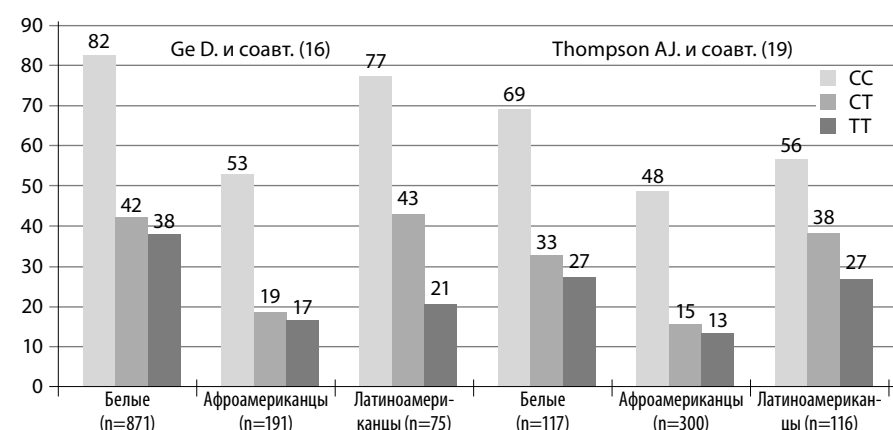
Последние годы все большее внимание клиницистов привлекает возможность персонализированного подхода к лечению заболеваний, основанного на генетических особенностях человека, а в области лечения вирусных гепатитов С и В интенсивно изучаются генетически детерминированные факторы организма человека, которые определяют предрасположенность к благоприятному или неблагоприятному исходу противовирусной терапии.

Открытие полиморфизма гена ИЛ-28В

Однонуклеотидные полиморфизмы определяют различия между людьми в определенных генах. Существуют аллели одного гена, и генотип каждого человека формируется из комбинации аллелей, полученных от матери и от отца (каждый человек является гомозиготным или гетерозиготным по данному признаку). Геномные вариации могут быть причиной изменения экспрессии генов, процессинга генных

продуктов (белков) или повреждения функциональной активности белков. Чтобы выявить общие генетические факторы, которые влияют на течение болезней или ответ на лекарства, выполняются исследования определенных ассоциаций на базе всего генома (genome-wide association study – GWAS) в больших популяциях (1500 человек и более). На основании результатов таких исследований создаются базы

Рис. 2. Частота (%) УВО в зависимости от полиморфизма гена ИЛ-28В в различных этнических группах. (Т.В.Симанкова с соавт)



В 2009 г. Y.Tanaka и соавт. при обследовании пациентов с генотипом 1 HCV обнаружили в 19 хромосоме вблизи гена ИЛ-28В дополнительную полинуклеотидную последовательность rs8099917, среди аллелей которой Т аллель был мажорным, а G аллель – минорным. У пациентов с генотипом ТТ эффективность противовирусной терапии была

данных наиболее распространенных гаплотипов (встречающихся более чем у 5 % населения), ответственных за развитие болезни и ее проявлений (фенотип).

В 2009 г. D.Ge и соавт. выявили в 19 хромосоме однонуклеотидную последовательность, которая, с учетом локализации, была обозначена как rs12979860. В зависимости от нуклеотида, располагающегося в данном локусе, выделены 2 аллеля: rs12979860 С (цитозин) и rs12979860 Т (тимин). В зависимости от частоты в популяции аллели rs12979860 С являются мажорными, т.е. встречаются чаще, а аллели rs12979860 Т – минорными.

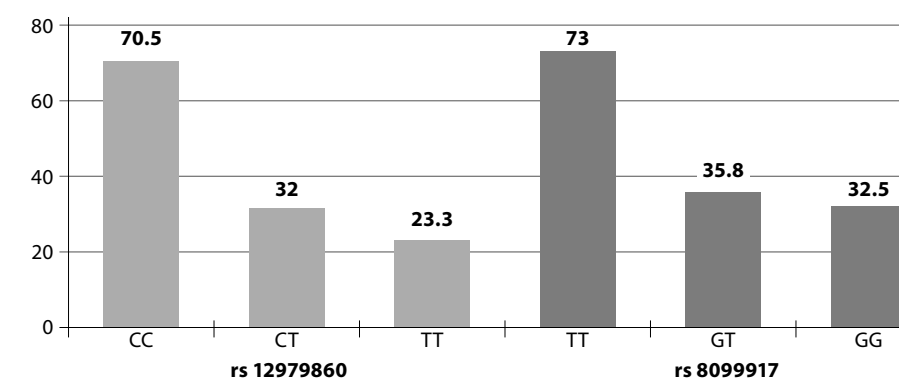
Первые работы по изучению полиморфизма ИЛ-28В проводились исключительно у пациентов с генотипом 1 HCV. У пациентов с генотипом CC частота устойчивого вирусологического ответа была в 2 раза выше, чем у пациентов с генотипом TT. Генотип CC был предиктором устойчивого ответа независимо от вирусной нагрузки, стадии фиброза и этнической принадлежности (рис. 2). Дальнейшие исследования в европейской и американской когортах пациентов подтвердили ранее сделанные выводы. Наличие Т аллеля позволяло предсказать неэффективность лечения.

выше, чем у пациентов с генотипами GT и GG. У последних устойчивый вирусологический ответ не был достигнут в 82 % и 100 % случаев, соответственно. Таким образом, наличие аллеля rs8099917 G было неблагоприятным фактором, позволявшим предсказать неэффективность противовирусной терапии у больных с генотипом 1 HCV.

На рис.3 показаны результаты исследования у 4791 пациентов с хроническим гепатитом С. Полученные данные подтвердили связь устойчивого вирусологического ответа с различными полиморфизмами гена ИЛ-28В. Частота ответа на противовирусную терапию была выше у пациентов с генотипами rs12979860 CC (70,5 %) и rs8099917 TT (73,0 %) и ниже у пациентов с генотипами rs12979860 CT и rs12979860

TT (32,0 % и 23,3 %, соответственно) и генотипами rs8099917 GT и GG (35,8 % и 32,5 %). Определение полиморфизма гена ИЛ-28В позволило прогнозировать вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа с чувствительностью 65 % и специфичностью 78 % для rs12979860 и с чувствительностью 57 % и специфичностью 63 % для rs8099917 (D.Ge et al., V.Suppiah et al., J.McCarthy et al).

Рис. 3. Частота (%) УВО в зависимости от полиморфизмов гена ИЛ-28В



Полиморфизм гена ИЛ-28В и стратегия лечения хронического гепатита С

Полиморфизм ИЛ-28В является достаточно чувствительным и специфичным предиктором эффективности противовирусной терапии, независимым от других прогностических факторов, в том числе этнической принадлежности, стадии фиброза, пола, вирусной нагрузки. Определение генотипа ИЛ-28В наряду с клиническими показателями важно для оценки потенциального ответа на противовирусную терапию и отбора пациентов, у которых возможны более короткие курсы лечения. В настоящее время становятся доступными препараты, оказывающие прямое противовирусное действие на HCV. Генотип ИЛ-28В может быть использован для определения необходимости включения в схему противовирусной терапии подобных препаратов. В целом полиморфизм ИЛ-28В – это один из факторов, позволяющих индивидуализировать лечение хронического гепатита С, в том числе препаратами прямого действия.

Из рекомендации Американской ассоциации по изучению болезней печени: «Генотип ИЛ-28В – это надежный предиктор ответа на противовирусную терапию пэгинтерфероном-α и рибавирином, а также тройную терапию

с ингибитором протеазы у пациентов с генотипом 1 HCV. Определение генотипа целесообразно в тех случаях, когда пациент или врач нуждаются в дополнительной информации о вероятности ответа на лечение или возможной длительности терапии».

В настоящее время исследование на полиморфизм гена ИЛ-28В проводится в молекулярно-генетической лаборатории TreeGene (Алматы).

Биоматериал для исследования: венозная кровь со стабилизатором ЭДТА.

Предварительной подготовки пациента не требуется. Анализ назначается:

- перед началом терапии хронического гепатита С – прогнозирование ответа на лечение;
- при выборе тактики лечения хронического гепатита С.

1. Генетический маркер IL28B rs12979860:

Возможные генотипы: C/C; C/T; T/T. Частота встречаемости в популяции: частота встречаемости минорного (Т) аллеля в европейской популяции составляет 32 %.

Интерпретация результатов: C/C – высокая вероятность эффективности противовирусного лечения C/T или T/T – низкая вероятность эффективности противовирусного лечения.

2. Генетический маркер IL28B rs8099917:

Возможные генотипы: T/T; T/G; G/G. Частота встречаемости в популяции: частота встречаемости минорного (G) аллеля в европейской популяции составляет 17 %.

Интерпретация результатов:

T/T – высокая вероятность эффективности противовирусного лечения T/G или G/G – низкая вероятность эффективности противовирусного лечения

Результаты исследования интерпретируются врачом в комплексе с другими генетическими, анамnestическими, клиническими и лабораторными данными.

В подготовке материала были использованы статьи

1. «Полиморфизм гена ИЛ-28В как предиктор ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С» Т.В.Симанкова, И.В.Гармаш, О.С.Аришева, Н.В.Манухина, Клин. фармакол. тер., 2012, 21 (1);
2. «Возможности персонализированного подхода к лечению гепатита С на основании разработанных генетических тестов определения варианта полиморфизма гена ИЛ 28 В» А. Н. Козина Д. Д. Абрамов Е. А. Климова Е. В. Пыпкина К. Р. Дудина Н. Д. Ющук Н. П. Блохина О. О. Знойко Т. В. Петрова;
3. Рекомендации по лечению пациентов с генотипом 1 вируса гепатита С. Американская ассоциация по изучению болезней печени Клиническая Гепатология 2012, 8 (1)
4. Материалы с сайта www.helix.ru.

Молекулярно-генетическая лаборатория TreeGene
Дегемерзанова Н.К
nazgul@tree-gene.com

