

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

immunosuppression on a background setting of high active antiretroviral therapy is described in the article. Determination over, diagnostic criteria, basic recommendations, is brought on establishment of diagnosis of IRIS and tactics of his conduct. Also reasonable expediency of the use of other name for this state is a «syndrome of immune ricochet» as such, that represents processes that take place at this time in the organism of patient more exactly.

The method of evaluation of risk of development of syndrome of immune ricochet offers authors with the aim of improvement of quality of help of HIV – to the infected patients.

Key words: HIV-infection, AIDS, immunosuppression, immune reconstitution inflammatory syndrome, syndrome of immune ricochet.

Отримано 20.11.2013 р.

© Капустін Ю.М., Жандарова Н.О., 2013
УДК 616-036.1:578833.2:575.22

Ю.М. Капустін, Н.О. Жандарова

ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ IL28B НА ПЕРЕБІГ HCV-ІНФЕКЦІЇ

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України

При дослідженні пацієнтів на варіанти поліморфізму гену IL28B (rs12979860 та rs8099917) з'ясовано, що для осіб зі спонтанним кліренсом (СК) більш характерними були генотипи CC (71,4 %) та TT (85,7 %) відповідно порівняно з іншими генотипами. Для осіб з хронічним гепатитом С (ХГС) значення цих алелей відповідало 54,5 та 72,7 %. Визначення поліморфізму гену IL28B є генетично детермінованим прогностичним фактором HCV-інфекції.

Ключові слова: HCV-інфекція, спонтанний кліренс, прогностичний фактор, поліморфізм гена IL28B, генотипування.

Щороку у світі вірусом гепатиту С (ВГС, HCV) інфікується 3-4 млн людей та 350 тис вмирають від HCV-асоційованих хвороб печінки [1]. HCV-інфекція перебігає в 80-90 % випадків у формі хронічного гепатиту, інші 10-20 % хворих мають тенденцію до спонтанного одужання (СО) [2, 3]. В останні роки досягнуто великий успіх в аналізі прогностичних факторів спонтанного одужання та стійкої вірусологічної відповіді на проведену терапію, інтенсивно вивчаються генетично детерміновані чинники організму людини, які визначають схильність до сприятливого перебігу HCV-інфекції. Вони також впливають на здатність до спонтанного кліренсу (СК) вірусу після

інфікування [2, 4, 5]. У 2009-2010 рр. були опубліковані перші роботи, які показали, що знайдено новий генетично детермінований прогностичний фактор досягнення стійкої вірусологічної відповіді на стандартне лікування хронічного гепатиту С – варіант одонуклеотидних (точкових) поліморфізмів (SNP) гену людини інтерлейкін 28В (IL28В), що кодує інтерферон лямбда 3 типу (ІФН-λ 3). Він володіє сильною противірусною дією і пригнічує реплікацію вірусу гепатиту С [2, 6-8]. Для оцінки прогнозу HCV-інфекції найчастіше використовується два основні SNP IL28В на локусах 19 хромосоми: rs12979860 та rs8099917. Однонуклеотидні поліморфізми визначають різницю між людьми в певних генах. Залежно від нуклеотидів у цих локусах, виділені алелі С (цитозин), Т (тимін), G (гуанін) і відповідні генотипи: для rs12979860 – CC, CT, TT, а також TT, TG, GG для rs8099917. Сприятливими є SNP CC rs12979860 та TT rs8099917. Всі інші генотипи визначають негативний прогноз [7, 9, 10]. Отримані дані, що генотипи IL28В є незалежним і найбільш достовірним чинником, що впливає на частоту ранньої і стійкої вірусологічної відповіді на противірусну терапію (ПВТ) серед інших факторів прогнозу [2, 11, 12]. Виявлено, що генотип CC пацієнтів порівняно з генотипами CT або TT достовірно збільшує частоту стійкої вірусологічної відповіді у

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

пацієнтів з 1-м генотипом ВГС, а також асоціюється зі СК [11, 13-15].

Як показали дослідження, генотип IL28B є незалежним і найбільш достовірним чинником, що впливає на частоту СК вірусу гепатиту С. Відзначено, що частота поширення генотипу СС значно менша у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) порівняно з групою пацієнтів зі СК тієї ж етнічної приналежності. Це передбачає асоціацію генотипу СС з більш високою частотою СК HCV [16].

Метою дослідження є вивчення впливу генотипу IL28B пацієнтів на перебіг HCV-інфекції: ймовірність СК та хронізацію процесу в українській популяції.

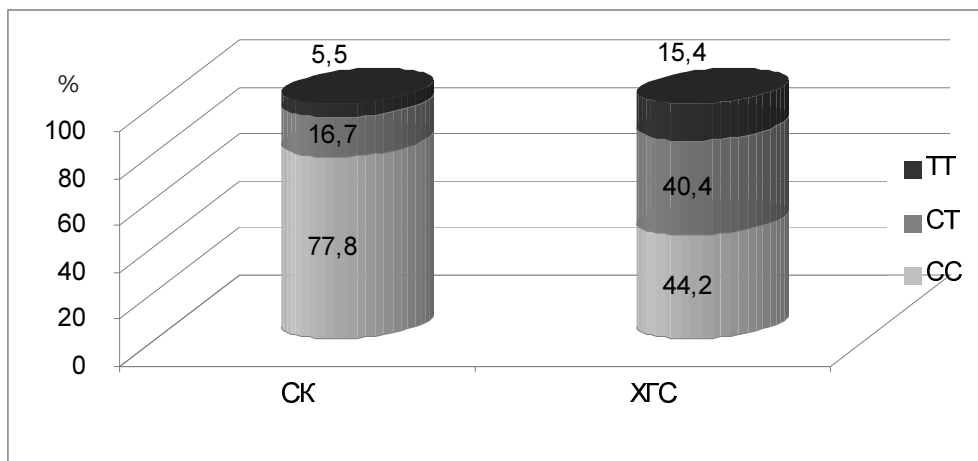
Пацієнти і методи

У нашому дослідженні проводилось обстеження двох груп пацієнтів з HCV-інфекцією (усього 70 осіб віком 22-66 років). 1 група – це пацієнти зі СК HCV (анти-HCV сум., анти-HCV IgG cor – позитивні та хоча б один показник з антитіл до неструктурних білків анти-NS3, анти-NS4, анти-NS5 – позитивні, РНК HCV – негативні дворазово з інтервалом 6 міс.). 2 група – пацієнти з ХГС (анти-HCV сум., анти-HCV IgG cor та хоча б один з анти-NS3, анти-NS4, анти-NS5 – позитивні, РНК HCV – позитивні). Таким чином, до першої групи були включені 18, до другої – 52 особи. В якості матеріалу для дослідження використовувалась ДНК, яка була виділена з крові. Кожна з цих груп була обстежена на варіанти поліморфізму гену IL28B за допомогою комплекту

реагентів для визначення генетичних поліморфізмів методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу «ІмуноГенетика IL28B» (ДНК Технологія, Росія) на обладнанні CFX96 (BioRad, США) та ДТ96 (ДНК Технологія, Росія) згідно з інструкціями виробників. Для оцінки прогнозу HCV-інфекції ми використали два основні SNP: rs12979860 з можливими варіантами генотипів – СС, СТ, ТТ та rs8099917 з можливими генотипами – ТТ, ТG, GG [2, 4, 7]. Для визначення значущості отриманих результатів використано критерій χ^2 (Хі-квадрат). Статистично значущою вважалась 95 % вірогідність відмінності ($p < 0,05$). Статистична обробка отриманих результатів виконувалась за допомогою програми SPSS v17.0 (IBM, США).

Результати досліджень та їх обговорення

При обстеженні пацієнтів на варіант поліморфізму rs12979860 гену IL28B нами було визначено, що серед пацієнтів першої групи зі СК (13 жінок та 5 чоловіків, 21-69 років, середній вік – 44 роки, стандартне відхилення – 14,957) генотип СС виявився у 14 випадках (77,8 %); генотип СТ – у 3 пацієнтів (16,7 %) та генотип ТТ – в 1 пацієнтки (5,5 %). У 52 пацієнтів з ХГС (17 жінок та 35 чоловіків, 22-66 років, середній вік 41 рік, стандартне відхилення 12,032) генотип СС виявився в 23 випадках (44,2 %), генотип СТ – у 21 випадку (40,4 %) та генотип ТТ – у 8 (15,4 %) випадках (мал. 1).

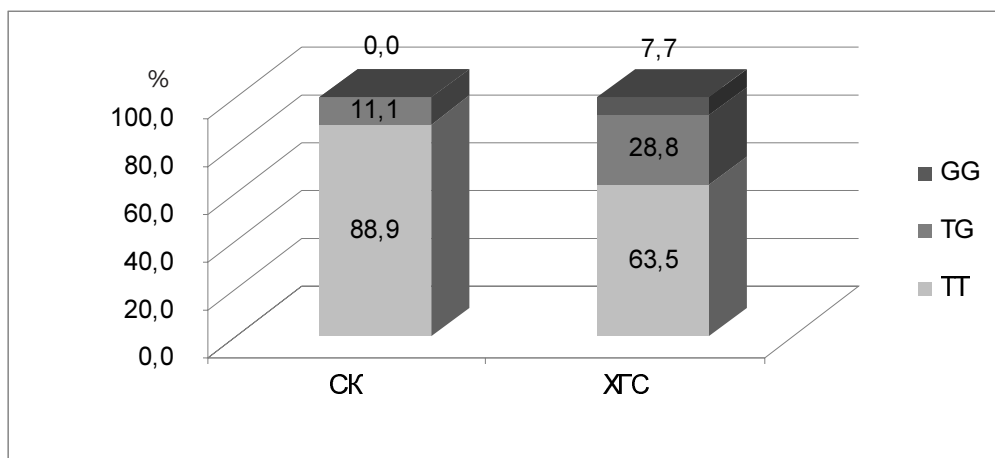


Мал. 1. Генотипування IL28B на поліморфізм rs12979860 (CC, СТ, ТТ) серед пацієнтів з ХГС та СК HCV ($p=0,049$).

Дослідження гену IL28B на варіант поліморфізму rs8099917 визначило, що для пацієнтів зі СК є більш характерним генотип ТТ, що виявився у 16 осіб (88,9 %), генотип ТG – у 2 пацієнтів (11,1 %) та генотип GG у нашому обстеженні виявлений не був. Для

пацієнтів з ХГС при обстеженні на варіант поліморфізму rs8099917 IL28B з'ясовано, що генотип ТТ також домінує – 33 випадки (63,5 %), генотип ТG визначився у 15 випадках (28,8 %) та генотип GG – у 4 (7,7 %) випадках (мал. 2).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Генотипування IL28B на поліморфізм rs8099917 (TT, TG, GG) серед пацієнтів з ХГС та СК HCV ($p=0,114$).

Порівняння двох груп пацієнтів за допомогою критерію χ^2 показало статистично значущу відмінність по SNP у зоні rs12979860 ($p=0,049$). В той же час, SNP у зоні rs8099917 між групами достовірно не відрізнялися ($p=0,114$).

У групі з ХГС розподілення генотипів HCV складало так: 1 генотип – у 40 пацієнтів (76,9 %), 2 генотип – у 3 (5,8 %), 3 генотип – у 9 (17,3 %).

За даними американських досліджень (обстеження 136 осіб жіночої статі у середньому віці 27 років на поліморфізм rs12979860 IL28B), СК більш характерний для пацієнтів з генотипом CC, ніж CT та TT (відповідно 64, 24 та 4 %), що свідчить про поліморфізм IL28B як важливий фактор прогнозу перебігу HCV-інфекції, а варіант генотипу CC найбільш сприятливий для СК [5].

В іншому американському дослідженні (що включило 1671 пацієнта з 1b генотипом на лікуванні пегільованим ІФН і рибавирином впродовж 48 тижнів) по генотипуванню на поліморфізм rs12979860 IL28B встановлено: швидка вірусологічна відповідь (ШВВ) на 4-му тижні лікування частіше відмічається у пацієнтів з генотипом CC, ніж з CT та TT (28, 5 та 5 % відповідно). Рання вірусологічна відповідь (РВВ) на 12-му тижні лікування відмічається у пацієнтів з генотипами CC (87 %), CT (38 %) та TT (28 %). Стійка вірусологічна відповідь (СВВ) через 24 тижні після закінчення лікування – в 69, 33 та 27 % відповідно. Подібні результати визначені при обстеженні афроамериканських та іспанських пацієнтів. Наявність CC генотипу була найсильнішим предиктором СВВ (95 %). ШВВ також була визначена як предиктор СВВ незалежно від генотипування. У пацієнтів без ШВВ присутність CC була асоційована з СВВ: 66, 31 та

24 % у 3-х групах генотипів відповідно. Дані дослідження свідчать про rs12979860 поліморфізм IL28B як предиктор СВВ при лікуванні пегільованим інтерфероном і рибавирином у пацієнтів з 1b генотипом [15].

Серед усіх пацієнтів зі СК нашого дослідження наявність жовтяничної форми гострого гепатиту С відмічається в 1 випадку. Для нього є характерним генотип CC поліморфізму rs12979860 та TT поліморфізму rs8099917. Для групи пацієнтів з ХГС жовтяниця не була характерна в жодному випадку. В цьому напрямку продовжені наші дослідження.

Дані американських дослідників свідчать, що жовтяниця впродовж гострого періоду HCV-інфекції більш характерна для пацієнтів з генотипом CC (33 %) rs12979860 IL28B проти інших генотипів CT, TT (16 %). Крім того, у пацієнтів з генотипом CC ймовірність випадків СК у пацієнтів з жовтяницею та без жовтяниці приблизно рівна (56,3 проти 60,6 %). У пацієнтів з іншими генотипами (CT, TT) жовтяниця впродовж гострого періоду асоціюється з високою ймовірністю СК HCV (95 %) [5].

Висновки

1. На можливість спонтанного одужання при зараженні вірусом гепатиту С впливають генетичні фактори, особливо поліморфізм rs12979860 гену IL28B.
2. Генотип CC rs12979860 в більшості випадках є індикатором СК порівняно з другими генотипами (CT, TT).
3. Щодо варіанту поліморфізму rs8099917 гену IL28B генотип TT значно збільшений в обох групах пацієнтів (зі СК та ХГС) порівняно з TG та GG. Отримані дані є доказом того, що генотип CC варіанту поліморфізму rs12979860 гену IL28B є генетично детермінованим прогностичним фактором HCV-інфекції.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Перспективи подальших досліджень пов'язані з продовженням досліджень варіантів поліморфізму гену IL28B (rs12979860 і rs8099917) в українській популяції в поєднанні з іншими прогностичними факторами СК та СВВ при HCV-інфекції.

Література

1. Всемирная организация здравоохранения. Гепатит С [Электронный ресурс] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/index.html>.
2. Спонтанный клиренс HCV: связь с полом, возрастом, генотипом вируса, путями передачи инфекции, маркерами HBV и HIV / [С.В. Федорченко, Т.Л. Мартынович, О.В. Ляшок и др.] // Терапевт. архив. – 2010. – № 3. – С. 52-56.
3. Возможности персонализированного подхода к лечению гепатита С на основании разработанных генетических тестов определения варианта полиморфизма гена ИЛ-28 / [А.Н. Козина, Д.Д. Абрамов, Е.А. Климова и др.] // Лечащий врач. – 2011. – № 10. – С. 39-43.
4. Genetic variants in the CCR gene cluster and spontaneous viral elimination in hepatitis C-infected patients / [S. Mascheretti, H. Hinrichsen, S. Ross et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2004. – Vol. 136, N 2. – P. 328-333.
5. A polymorphism near IL28 B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice / [H.L. Tillmann, A.J. Thompson, K. Patel et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139, N 5. – P. 1586-1592.
6. Genetic variation in IL28 B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / [D. Ge, J. Fellay, A.J. Thompson et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 461, N 7262. – P. 399-401.
7. Genetic variation in IL28 B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study / [A. Rauch, Z. Kutalik, P. Descombes et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138, N 4. – P. 1338-1345.
8. Genetic variation in IL28 B and spontaneous clearance of hepatitis C virus / [D.L. Thomas, C.L. Thio, M.P. Martin et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 461, N 7265. – P. 798-801.
9. Morgan T.R. IL28B-Genotype Testing Now and in the Era of Direct-Acting Antiviral Agents / T.R. Morgan, T.R. O'Brien // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 9, N 4. – P. 293-294.
10. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C / [Y. Tanaka, N. Nishida, M. Sugiyama et al.] // Nat. Genet. – 2009. – Vol. 41. – P. 1105-1109.
11. Маевская М.В. Предварительные результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования РНГ-М3/Р01-09 «ОРИОН» по применению препарата «Фосфоглив» в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С / М.В. Маевская // РЖГГК. – 2011. – Т. 21, № 4. – С. 52-59.
12. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response / [A. Mangia, A.J. Thompson, R. Santoro et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139. – P. 821-827.
13. Craxi A. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection / A. Craxi // J. Hepatol. – 2011. – Vol. 55. – P. 245-264.
14. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy / [V. Suppiah, M. Moldovan, G. Ahlenstiel et al.] // Nat. Genet. – 2009. – Vol. 41. – P. 1100-1104.
15. Interleukin-28 B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus / [A.J. Thompson, A.J. Muir, M.S. Sulkowski et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 9, N 1. – P. 120-129.
16. IL28B polymorphism does not determine outcomes of hepatitis B virus or HIV infection / [M.P. Martin, Y. Qi, J.J. Goedert et al.] // J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 202, N 11. – P. 1749-1753.

DETERMINING THE INFLUENCE OF IL28B GENE POLYMORPHISM ON THE COURSE OF HCV-INFECTION

Yu.M. Kapustin, N.O. Zhandarova

SUMMARY. *In the study of patients on the variants of IL28B gene polymorphism (rs12979860 and rs8099917) it was found that genotypes CC (71.4 %) and TT (85.7 %) respectively were more characteristic for individuals with spontaneous HCV clearance (SC) as compared with others. Signification of these alleles corresponded to 54.5 % and 72.7 % for the people with chronic hepatitis C. IL28B gene polymorphism is a genetically determined predictor of HCV-infection.*

Key words: *HCV-infection, spontaneous HCV clearance, predictor, IL28B gene polymorphism, genotyping.*

Отримано 12.04.2013 р