

УДК: [616.36-002:616.98]-037-036

## ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С, СПРИЧИНЕНОГО ВІРУСОМ 1 ГЕНОТИПУ

В. В. Рябіченко

Сумський державний університет.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, фіброз печінки, поліморфізм поодиноких нуклеотидів, інтерлейкін 28 В.

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С, ВЫЗВАННОГО ВИРУСОМ 1 ГЕНОТИПА

В. В. Рябиченко

В статье проанализированы предикторы особенностей течения хронического гепатита С, вызванного вирусом 1 генотипа, а также факторы, указывающие на возможность более быстрой трансформации заболевания в цирроз печени.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, фиброз печени, полиморфизм одиночных нуклеотидов, интерлейкин 28 В.

## PROGNOSIS OF CHRONIC HEPATITIS C GENOTYPE 1 CAUSED BY VIRUSES

V. V. Ryabichenko

Predictors of progression character of chronic hepatitis C, caused by 1 virus genotype, are analyzed, factors indicating the probability of faster disease transformation to liver cirrhosis are discovered in the article.

**Key words:** chronic hepatitis C, fibrosis, single nucleotide polymorphisms, interleukin 28.

**Вступ.** Хронічний гепатит С (ХГС) є важливою проблемою сучасної медицини. Стрімке поширення інфекції, обмежені можливості терапії примушують до пошуку нових прогностичних та лікувальних чинників.

Вплив цілої низки факторів, таких як вік, стать, тривалість HCV-інфекції,

активність аланінамінотрансферази (АлАТ) на перебіг ХГС, зокрема, на трансформацію в цирроз печінки, відображений у ряді досліджень [1 – 5]. Визначення несприятливих факторів щодо прогресування хвороби дозволяє обрати оптимальну тактику ведення хворого та спрогнозувати ефективність лікування.

Також вивчається роль генетичних чинників, зокрема генотипу IL28B на наслідки ХГС. У дослідженнях відмічено, що пацієнти зі значним фіброзом печінки частіше були носіями СТ та ТТ-генотипу алелі rs 12979860 та GT та GG-генотипу алелі rs 8099917 [6-9]. Проте, в іншому дослідженні [10] не виявлений вплив генотипу IL28B на прогресування фіброзу печінки. Сприятливий прогноз щодо спонтанної елімінації вірусу при гострому гепатиті С зумовлений СС-генотипом алелі rs 12979860 і ТТ-генотипом алелі rs 8099917 [11]. У той же час питання впливу гендерної ознаки на результат лікування ХГС залишається дискусійним [12, 13].

Неоднозначність висновків щодо зв'язку зазначених поліморфізмів з формуванням фіброзу печінки у хворих на ХГС викликає необхідність продовження досліджень.

Мета роботи – з'ясувати розповсюдженість серед хворих на ХГС генотипів IL28B і їх зв'язок з іншими чинниками, що впливають на розвиток та прогресування фіброзу печінки.

**Матеріали і методи.** Проведено клініко-епідеміологічне обстеження 163 хворих на ХГС з 1 генотипом вірусу, визначені супутні хвороби, виконані загальноклінічні дослідження (клінічне, біохімічне дослідження крові), генотипування інтерлейкіну 28B (IL28B) в алелях rs 12979860 та rs 8099917, вірусне навантаження, ультрасонографічне дослідження органів черевної порожнини. Визначення ступеню фіброзу/цирозу печінки здійснювалося одним з методів:

пункційна біопсія печінки (ПБП) – 52 хворих (31,9 %); біохімічний (фібротест) – 101 (62,0 %); еластографія – 10 (6,1 %). Оцінювання проводилося за шкалою METAVIR. При статистичній обробці використано програмний додаток Microsoft Excel. Для оцінки впливу різних чинників на формування фіброзу та цирозу печінки у хворих на ХГС використано метод рекурсивного поділу. Встановлення зв'язку між різними показниками здійснювалось за допомогою коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона.

**Результати та їх обговорення.** Серед 163 обстежених (як і серед усіх хворих на ХГС, що лікувалися у Сумській обласній інфекційній клінічній лікарні імені З. Й. Красовицького), переважали чоловіки – 90 (55,2 %), жінок було 73 (44,8 %). Середній вік  $39,90 \pm 0,89$  року. Анамнестично встановлена тривалість захворювання –  $15,70 \pm 0,65$  року. ХГС тривав 10 та менше років у 49 (30,1 %) осіб; від 11 до 20 – у 48 (29,4 %); понад 20 років – у 35 (21,5 %); у 30 (18,4 %) – не встановлено.

Генотипи СС, СТ, ТТ алелі rs 12979860 виявлено у 52, 84 та 27 хворих на гепатит С відповідно. У жінок встановлено достовірне переважання генотипів IL28B СС (rs 12979860) і ТТ (rs 8099917). Більше ніж у половини пацієнтів (51,5 %) відмічений генотип СТ, у кожного третього (31,9 %) – СС. Генотипи ТТ, ТГ та GG діагностовано у 93, 61 та 9 осіб відповідно; переважав генотип ТТ (табл. 1).

Таблиця 1

**Розподіл хворих на ХГС залежно від генотипу IL28B та статі (M±m)**

Показник	Алель, генотип											
	rs 12979860						rs 8099917					
	CC		CT		TT		TT		TG		GG	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Усі хворі (n=163)	52	31,9 ±3,7	84	51,5 ±3,9 1	27	16,6 ±2,9 1	93	57,1 ±3,9	61	37,4 ±3,8 3	9	5,5 ±1,8 3,4
Чоловіки (n=90)	22	24,4 ±4,6	49	54,4 ±5,3 1	19	21,1 ±4,3 2	45	50,0 ±5,3	37	41,1 ±5,22	8	8,89 ±3,0 3,4
Жінки (n=73)	30	41,1 ±5,8 5	35	47,9 ±5,9	8	11,0 ±3,7 1,2	48	65,8 ±5,6 5	24	32,9 ±5,54 3	1	1,37 ±1,4 4

Фіброз був відсутній у 23,9 % хворих на ХГС (рис. 1), ступінь F1 виявлений у 18,4 %; F2 – у 30,1 %; F3 – у 12,2 %; F4 – у 15,3 %; тобто у 57,7 % встановлені значні фібротичні зміни у печінці, що потребують проведення невідкладної противірусної терапії.

Виразність фіброзу та цирозу печінки (F2-4) переважала у чоловіків (p<0,01) (рис. 2); також у них рідше виявлявся незначний фіброз (F0-1)

(p<0,001). У жінок, навпаки, переважно спостерігали незначні фібротичні зміни (F0-2) – 63 (86,3 %), тоді як виражений фіброз (F3-4) діагностовано у 6,3 рази рідше (10 осіб, 13,7 %).

Інтенсивність фіброзу печінки залежала від тривалості хвороби. У пацієнтів, які хворіли менше 10 років, переважав фіброз 0-1 ступеню, тоді як кількість осіб з F2-4 була у 1,5 рази меншою (p<0,05). У групі хворих з

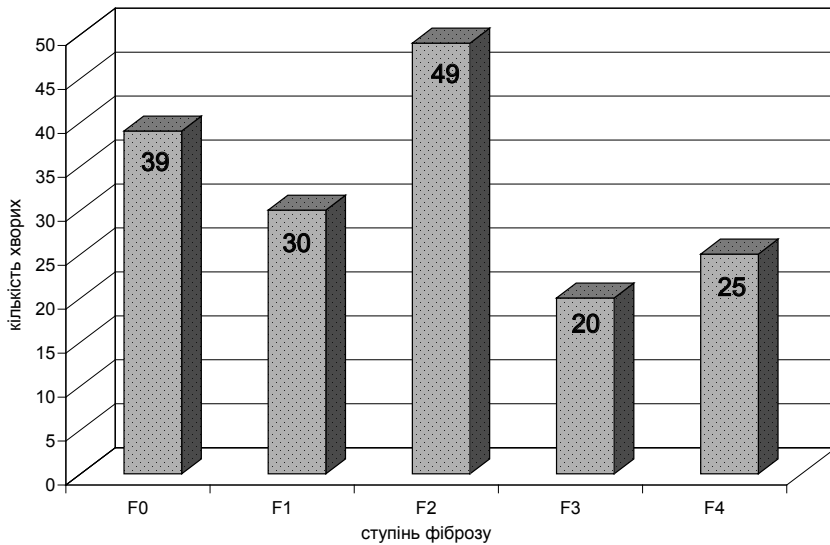


Рисунок 1. Показники фіброзу печінки в обстежених хворих на ХГС.

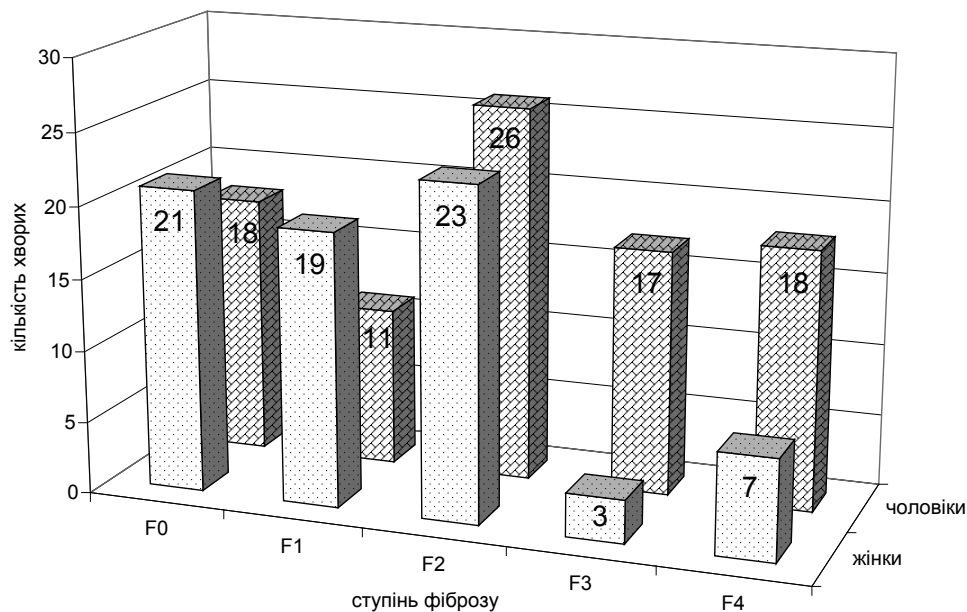


Рисунок 2. Залежність фіброзу печінки в обстежених хворих на ХГС від статі.

Примітка: Достовірна різниця показника ( $p < 0,05$ ).

тривалістю захворювання від 11 до 20 років такої залежності не виявлено, хоча переважала кількість осіб з F2-4 ( $p > 0,05$ ). Серед пацієнтів тривалістю хвороби понад 20 років переважали особи з F2-4 ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

При використанні коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона встановлений прямий зв'язок середнього рівня між ступенем фіброзу печінки та віком хворих (0,44;  $p < 0,01$ ).

Встановлено також зв'язок генотипу IL28B з прогресуванням фіброзу (табл. 2). Так, серед носіїв генотипів СТ та ТТ алелю rs 12979860 і TG та GG алелю rs 8099917 переважали пацієнти зі значним фіброзом та цирозом печінки (F2-4) у порівнянні з хворими – носіями СС та ТТ генотипів відповідних алелей ( $p < 0,05-0,01$ ). Цироз печінки (F4) встановлений у 25 осіб

(15,3 %), генотип СС алелю rs 12979860 виявився у 5 з них ( $20,0 \pm 8,16$  %), генотип СТ – у 14 ( $56,0 \pm 10,1$  %), ТТ – у 6 ( $24,0 \pm 8,72$  %). Найбільша кількість пацієнтів з цирозом печінки спостерігалась серед носіїв генотипів ТТ алелі rs 12979860 та TG алелі rs 8099917 (22,2 % та 18,0 % відповідно), проте, достовірної різниці в частоті цирозу серед цих осіб не виявлено.

Використання методу рекурсивного поділу (рис. 3) дозволяє наглядно оцінити вплив вказаних факторів для прогнозування перебігу захворювання та ризику формування значного фіброзу (F3) та цирозу печінки (F4).

Найбільш вагомими чинниками несприятливого перебігу ХГС стосовно розвитку цирозу печінки є вік (понад 39 років), стать (чоловіки), тривалість хвороби (понад 13,8 років), СТ

**Залежність фіброзу печінки у хворих на ХГС від тривалості хвороби та генотипу IL28B (M±m)**

Показник		Ступінь фіброзу			
		F0-1 (n=69)		F2-4 (n=94)	
		абс.	%	абс.	%
Термін захворювання, роки	≤10	30	61,2±7,03	19	38,8±7,03*
	11-20	20	41,7±7,19	28	58,3±7,19
	>20	8	22,9±7,2	27	77,1±7,2*
	невідомо	11	35,5±8,74	20	64,5±8,74*
IL28B rs 12979860	CC	29	55,8±6,95	23	44,2±6,95
	CT	34	40,5±5,39	50	59,5±5,39*
	TT	6	22,2±8,15	21	77,8±8,15*
IL28B rs 8099917	TT	49	52,7±5,21	44	47,3±5,21
	TG	19	31,1±5,98	42	68,9±5,98*
	GG	1	11,1±11,1	8	88,9±11,1*

Примітка: \* - достовірна різниця залежно від ступеню F0-1 (p<0,05-0,01).

та TT генотип алелі rs 12979860 та TG генотип алелі rs 8099917 IL28B. Вираженого фіброзу та цирозу печінки не було у жінок віком до 50 років при тривалості захворювання до 13,8 років. Проте, при тривалій активності АЛАТ понад 68 Од/л, частіше спостерігався значний фіброз печінки (F3-4). Отримані результати проаналізовані за таблицею спряженості реального та прогнозованого результату, згідно з якою, вірогідність правильного прогнозу складає 82,8 %.

**Висновки.**

1. У хворих на ХГС переважають генотип СТ алелі IL28B rs 12979860 (у 51,5 %) та генотип TT алелі rs 8099917 (57,1 %). Генотип CC алелі rs 12979860 IL28B достовірно частіше зустрічається у жінок.

2. Значний фіброз та цироз печінки (F2-4) діагностується переважно у чоловіків з тривалістю хвороби понад 20 років та у носіїв СТ та TT генотипів

алелі IL28B rs 12979860 і TG та GG генотипів алелі IL28B rs 8099917.

3. Чоловіча стать, вік понад 39 років, тривалість хвороби понад 14 років та СТ (TT) генотип алелі rs 12979860 і TG генотип алелі rs 8099917 IL28B є несприятливими чинниками ХГС, що необхідно враховувати для оцінки та прогнозування перебігу захворювання та вибору оптимальної тактики лікування.

**Перспектива дослідження.**

Продовження дослідження є доцільним для розробки прогностичних факторів перебігу ХГС, спричиненого HCV 1 генотипу, встановлення ризику формування фіброзу печінки та створення універсальної моделі для планування лікувальних заходів, прогнозування результатів терапії та можливих побічних реакцій.

### Література

1. Prevalence and challenges of liver diseases in patients with chronic hepatitis C virus infection / [I.M. Jacobson, G.L. Davis, H. El-Serag et al. ] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2010. – Vol. 8(11). – P. 924-933.
2. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups / T. Poynard, P. Bedossa, P. Opolon // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349(9055). – P. 825-832.
3. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression / [V. Ortiz, M. Berenguer, J.M. Rayón et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97(9). – P. 2408-2414.
4. Natural history of hepatic fibrosis progression in chronic hepatitis C virus infection in India / [S.S. Hissar, M. Kumar, P. Tyagi et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2009. – Vol. 24(4). – P. 581-587.
5. Predicting progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection / [A.J. Freeman, M.G. Law, J.M. Kaldor et al.] // *J Viral Hepat.* – 2003. – Vol. 10(4). – P. 285-293.
6. Genetic variation in the interleukin-28B gene is associated with spontaneous clearance and progression of hepatitis C virus in Moroccan patients / [S. Ezzikouri, R. Alaoui, K. Rebbani et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(1) – e54793.
7. IL28B polymorphism as a predictor of antiviral response in chronic hepatitis C / [A. Cieśła, M. Bociąga-Jasik, I. Sobczyk-Krupiarz et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2012. – Vol.18(35). – P. 4892-4897.
8. IL28B polymorphisms influence stage of fibrosis and spontaneous or interferon-induced viral clearance in thalassemia patients with hepatitis C virus infection / [V. Di Marco, F. Bronte, V. Calvaruso et al. ] // *Haematologica.* – 2012. – Vol. 97(5). – P. 679-686.
9. Role of interleukin 28B rs12979860 C/T polymorphism on the histological outcome of chronic hepatitis C: relationship with gender and viral genotype / [E. Falleti, D. Bitetto, C. Fabris et al.] // *J Clin Immunol.* – 2011. – Vol. 31(5). – P. 891-899.
10. Genetic variation in the interleukin-28B gene is not associated with fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C and known date of infection / [F. Marabita, A. Aghemo, S. De Nicola et al.] // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 54(4). – P. 1127-1134.
11. Капустін Ю.М. Визначення впливу генетичного поліморфізму IL28B на перебіг HCV-інфекції / Ю.М. Капустін, Н.О. Жандарова // *Інфекційні хвороби* – 2013. – № 4. – С.26-29.
12. IL28B genetic variants and gender are associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus infection / [H.Y. Rao, D.G. Sun, D. Jiang et al.] // *J Viral Hepat.* – 2012. – Vol. 19(3). – P. 173-181.
13. Gender influence on treatment of chronic hepatitis C genotype 1 / [J.L. Narciso-Schiavon, L. de L. Schiavon, R.J. Carvalho-Filho et al.] // *Rev Soc Bras Med Trop.* – 2010. – Vol. 43(3). – P. 217-223.