

V.P. Meged', V.V. Voronenko, B.B. Zhupan

Summary. *The article is sanctified to the problems of management and estimation of quality and safety of medicare to the population that is one of major for any system of health protection. Actuality of questions of providing of quality especially grows in the period of reformation of industry of health protection. Without regard to proclaimed by Constitution of Ukraine principles, the system of health protection does not provide equal безоплатного access of population to quality and safe medical services.*

Key words: *reformation, quality of medicare, system of health protection*

УДК 616.36-002.2:616-037-08

ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ

Л.В. Мороз, К.Ю. Романчук

Резюме. *Проаналізовано прогностичне значення поліморфізму гена IL28b щодо успішності протівірусної терапії у 155 хворих на хронічний гепатит С (63,9% чоловіків і 36,1% жінок). Молекулярно-генетичний аналіз поліморфізму гена IL-28B (rs12979860), розташованого на відстані 3 тис. пар нуклеотидів від гена IL28B, з використанням полімеразно-ланцюгової реакції дозволяє прогнозувати успішність комбінованого протівірусного лікування PegIFN α -2a і рибавірином, а наявність генотипу C/C предиктором стійкої вірусологічної відповіді у хворих з 1-м генотипом вірусу ХГС і забезпечувати 76,4% стійкої вірусологічної відповіді.*

Ключові слова: *хронічний вірусний гепатит С, ген IL-28B, лікування*

На теперішній час біля 170 мільйонів чоловік в світі інфіковані вірусом гепатиту С. Цей вірус є одним із основних етіологічних факторів розвитку хронічного гепатиту (в 70%), цирозу печінки (в 40%) та гепатоцелюлярної карциноми (60%). [1–4, 13]. Незважаючи на успіхи в проведенні сучасної протівірусної терапії у хворих на хронічний гепатит С, залишаються питання пошуків предикторів її ефективності. За останні 15 років декілька досліджень були адресовані визначенню ролі генетичних факторів в спонтанному кліренсі, прогресуванні фіброзу та відповіді на комбіновану протівірусну терапію серед пацієнтів з ХГС. Особливості структури генів впливають на клінічну картину, розбіжності природної резистентності та сприйнятливості до певних мікроорганізмів, перебіг та ефективність лікування інфекційних захворювань. Останнім часом йдеться про персоналіза-

цію лікування з урахуванням особливостей як вірусу, так і організму людини.[5–8, 11] Влітку 2009 р. D.Ge та співавтори виявили в 19 хромосомі просту нуклеотидну послідовність на відстані 3 кілобаз від гена IL28B, яка з урахуванням локалізації, була позначена як rs12979860 [4, 9–12]. За даними GWAS (genome-wide association-GWAS) досліджень, з використанням масивних паралельних технологій вивчення генома існують докази того, що геномні поліморфізми біля локуса IL28B мають прямий зв'язок з успішністю досягнення СВВ. Однак в Україні це питання не вивчене і потребує подальших генетичних досліджень та набування певних знань науковцями, так як пошук можливих прогностичних чинників відповіді на противірусну терапію є украй важливим при індивідуалізації сучасного лікування і також для підвищення його ефективності.

Мета дослідження. Встановити прогностичну цінність поліморфізму гена IL28B щодо ефективності противірусної терапії пацієнтів з хронічним гепатитом С.

Матеріали та методи

Проведено молекулярно-генетичний аналіз поліморфізму rs12979860, який розташований на відстані 3 тис. пар нуклеотидів (п. н.) від гена IL28B із застосуванням полімеразноланцюгової реакції у 99 здорових осіб з української популяції та 155 хворих на ХГС, інфікованих 1м генотипом вірусу, які отримували комбіновану противірусну терапію PegIFN α 2а та рибавирином у період 2008–2013 рр. Усі пацієнти перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні у Вінницькому гепатологічному центрі та гепатологічному відділенні лікарні № 5 м. Києва. Дослідження було ретроспективне та сліпе. Серед обстежених хворих було 99 чоловіків та 56 жінок. Середній вік обстежених становив (38,46 \pm 3,5) років. Матеріалом для молекулярно-генетичного дослідження були зразки периферійної крові, відібрані за інформованої згоди обстежених. Для диференційного аналізу аельних варіантів проводили гідроліз ампліфікованої послідовності rs12979860 ендонуклеазою рестрикції Hru81 протягом ночі за температури 37°C. Продукти рестрикції аналізували в 2% агарозному гелі (рис. 1). Дослідження проводилось в лабораторії відділу геномики людини Інституту молекулярної біології та генетики НАН України (зав. від. проф. Лівшиц Л.А.). Для визначення активності некрозапального процесу і стадії фіброзу печінки 30 пацієнтам з ХГС була проведена пункційна біопсія печінки.

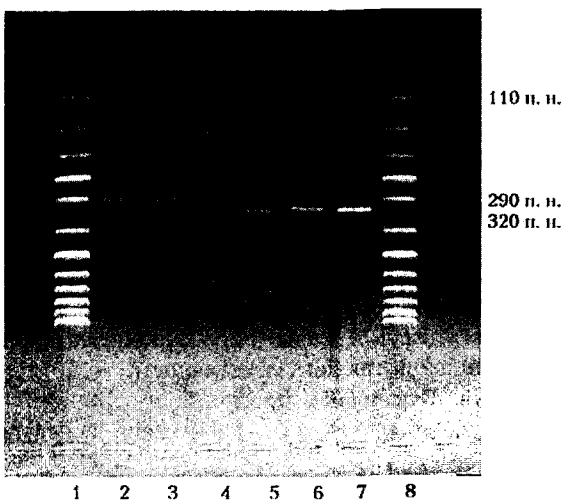


Рис. 1. Визначення поліморфізму rs12979860, асоційованого з геном IL28b. Електрофорез у 2% агарозному гелі продуктів ПЛР, розщеплених рестриктазою Hpy8I: 1, 8 — маркер молекулярної маси ДНК (GeneRuler 50bp DNA Ladder); 2, 3 — особи з генотипом Т/Т; 4, 5 — особи з генотипом С/Т; 6, 7 — особи з генотипом С/С

Результати дослідження та їх обговорення

Ми визначили частоту різних генотипів гена IL28B серед здорових та хворих на хронічний гепатит С. Згідно з отриманими нами даними серед здорових осіб переважали носії С/С генотипу гену IL28B (rs12979860), яких виявлялось в 1,8 разів більше ніж серед пацієнтів з ХГС ($p < 0,005$). Найменший відсоток склали носії Т/Т генотипу, яких було 10,11%. Інша картина спостерігалася серед хворих на ХГС. У даній групі більше половини обстежених 86 хворих (52,3%) були носіями С/Т генотипу. Це було в 1,5 разів більше в порівнянні зі здоровими особами ($p < 0,05$). І, навпаки, особи з С/С генотипом гену IL28B (rs12979860) в даній групі спостерігалися рідше, ніж серед здорових осіб 31,42% та 56,56% відповідно. Не було виявлено суттєвої різниці між носіями Т/Т генотипу в обох групах. Визначення генетичних поліморфізмів має найбільше значення для пацієнтів з 1 генотипом хронічної вірусної інфекції, враховуючи більш низьку частоту відповіді на стандартну протівірусну терапію. Аналізуючи ефективності комбінованої протівірусної терапії у хворих на ХГС саме з 1-м генотипом вірусу ми встановили певні залежності від наявності різних генотипів гена IL28B. Так, було виявлено, що стійка вірусологічна відповідь спостерігалась переважно у пацієнтів із С/С генотипом (у 76,4%, випадків) та була в

1,9 та 2,9 рази частіше ніж серед хворих, які були носіями С/Т(40%) та Т/Т (25,9%) генотипів гена IL28В ($p=0,0000$) (рис. 2).

Частота СВВ, %

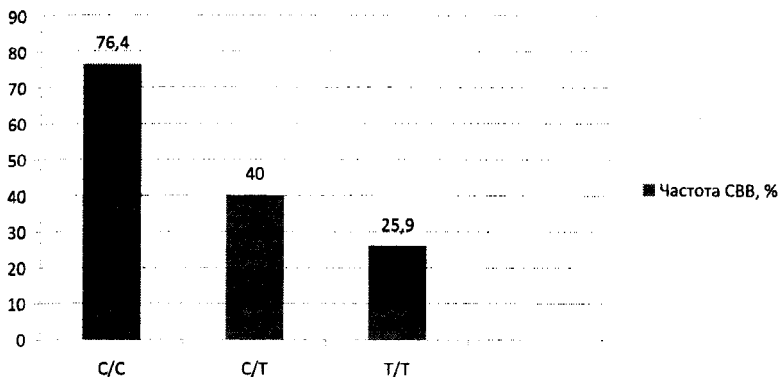


Рис. 2. Частота стійкої вірусологічної відповіді залежно від поліморфізму гена IL-28В, % ($p=0,0000$).

Ми не виявили достовірної різниці ризику розвитку та прогресування фіброзу печінки залежно від поліморфізму гена IL28В (rs12979860). Пацієнти з СС генотипом мали більш високий рівень АЛТ до лікування та частіше від помірної до важкої стадія METAVIR (A2–A3) некрозапальну активність, порівняно з носіями СТ та ТТ генотипів.

Висновки

1. Проведене дослідження встановило, що генотип С/С гена IL-28В (rs12979860) у здорових осіб в 1,8 разів виявлено частіше ніж у хворих на ХГС ($p<0,005$). Серед хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу в 1,57 рази частіше, ніж серед здорових осіб переважають носії С/Т генотипа гена IL28В. ($p<0,05$). Не була виявлена достовірна різниця ризику розвитку та прогресування фіброзу печінки в залежності від поліморфізму гена IL28В (rs12979860).

2. Наявність С/С генотипа гена IL28В може бути одним з дієвих предиктором ефективності подвійної комбінованої противірусної терапії у хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу та забезпечувати 76,4% стійкої вірусологічної відповіді ($p=0,0000$).

3. Ми вважаємо, що генетичні дослідження відкривають нову еру в вивченні хронічного гепатиту С. Однак, незважаючи на успіхи в генетиці, існує значний розрив між генетичними відкриттями в лабораторії та застосуванням результатів цих досліджень в клінічній практиці, на щастя, цей розрив, вже починає

зменшуватись. Такі дослідження зможуть допомогти нам в подальшому розробити алгоритм ідентифікації пацієнтів, у яких буде досягнута стійка вірусологічна відповідь та корекцію схем протівірусної терапії цим хворим.

Література

1. Кобрін Т.І. Прогнозування ефективності протівірусної терапії у хворих на хронічний гепатит С / Т.І. Кобрін, Д.Є. Телегін // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 2 (60). – С. 69–79.
2. Antaki N. IL28B polymorphisms predict response to therapy among CHC patients with HCV genotype 4 / N. Antaki, S. Bibert, K. Kebbewar [et al.] // J. Viral Hepatology. – 2013. – Vol. 20 (1). – P. 59–64.
3. Costa J.M. IL28b, ITPA, UGT1A1 and prognostic factors of treatment response in patients with chronic hepatitis C / J. M. Costa, M. Munteanu, Y. Ten Ngo [et al.] // J. Gastroenterology and Clinic Biology. – 2010. – Vol. 35 (3). – P. 457–459.
4. Chung-Feng H. Linkage of the Hepatitis C Virus Genotype and Interleukin-28B Genetic Polymorphisms in Asian Patients / H. Chung-Feng, D. Chia-Yen, H. Jee-Fu // Hepatology. – 2011. – Vol. 53(1). – P. 367–368.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection / J. Hepatology. – 2011. – № 55. – P. 245–264.
6. Beals J.K. Genetic variant predicts success of treatment in chronic hepatitis C / J.K. Beals // J. Nature. – 2009. – Vol. 26 (1). – P. 1–2.
7. Costa J. M. IL28B, ITPA, UGT1A1 and prognostic factors of treatment response in patients with chronic hepatitis C / J.M. Costa, M. Munteanu, Y. Ngo [et al.] // J. Gastroenterology. – 2010. – № 35. – P. 109.
8. McCarthy J.J. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin / J.J. McCarthy, J.H. Li, A. Thompson [et al.] // J. Gastroenterology. – 2010. – №6. – P. 2307–2314.
9. Morin T. Acute hepatitis C: analysis of a 126-case prospective, multicenter cohort / T. Morin, A. Pariente, P. Lahmek [et al.] // J. Gastroenterology. – №5. – P. 157–166.
10. Neukam K. Variation in IL28B predicts response to pegylated IFN plus RV in HIV/ K. Neukam, A. Caruz, A. Rivero // J. Hepatology. – 2010. – №10. – P. 319–457.
11. Rauch A. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment Failure: a genome-wide association study / A. Rauch, Z. Kutalik, P. Descombes // J. Gastroenterology. – 2010. – № 6. – P. 1338.
12. Asselah T. Genetic polymorphism and response to treatment in chronic hepatitis C: The future of personalized medicine / T. Asselah // J. Hepatology. – 2010. – № 5. – P. 452–454.
13. Rao H.-Y. IL28B Genetic Variants and gender are associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus infection / H.-Y. Rao, D.-G. Sun, R.-F. Yang // J. Viral Hepatology. – 2012. – № 19 (3). – P. 173–181.
14. Urban T.J. IL28B genotype is associated with differential expression of intrahepatic interferon-stimulated genes in patients with chronic hepatitis C / T.J. Urban, A.J. Thompson, S.S. Bradrick [et al.] // J. Hepatology. – 2010. – Vol. 52 (6). – P. 96.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Л.В. Мороз, К.Ю. Романчук

Резюме. Проанализировано прогностическое значение полиморфизма гена *IL28b* относительно успешности противовирусной терапии у 155 больных хроническим гепатитом С (63,9% мужчин и 36,1% женщин). Молекулярно-генетический анализ полиморфизма гена *IL-28B* (*rs12979860*), расположенного на расстоянии 3 тыс. пар нуклеотидов от гена *IL28B*, с использованием полимеразно-цепочечной реакции позволяет прогнозировать успешность комбинированного противовирусного лечения *PegIFN α-2a* и *рибавирином*, а наличие генотипа *C/C* предиктором стойкого вирусологического ответа у больных с 1-м генотипом вируса *ХГС* и обеспечивать 76,4% стойкого вирусологического ответа.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, ген *IL-28B*, лечение

PREDICTING THE EFFECTIVENESS OF PHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DEPENDING ON GENETIC FACTORS

L.V. Moroz, K.Yu. Romanchuk

Summary. The prognostic value of the gene *IL-28B* polymorphism as regards the successful antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. The article presents the analysis of prognostic value of the gene *IL-28b* as regards the successful antiviral therapy in 155 patients with chronic hepatitis C (63,9% male and 36,1% of female subjects). The molecular genetic analysis of the polymorphism of gene *IL-28B* (*rs12979860*), located on the distance of 3 thousand nucleotides pairs from the gene *IL-28b*, with the use of chain polymerase reaction, allows prognosis of the future success of the combined antiviral treatment with *PegIFN α-2a* and *ribavirin*; the presence of genotype *C/C* can predict the stable viral response in 76,4% patients with *CHC*.

Key words: chronic hepatitis C, gene *IL-28B*, treatment

УДК:616.36 – 002:616.98 (477.44)

ЧАСТОТА ВИЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ В ТА С У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

Л.В. Мороз, І.А. Матковський, Т.О. Мельник

Резюме. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) зростає розповсюдженість ВІЛ-інфекції, вірусних гепатитів В і С та негативні наслідки впливу цих інфекцій на здоров'я населення.

Ключові слова: вірусний гепатит В (ВГВ), вірусний гепатит С (ВГС), ВІЛ-інфекція, *HBsAg*, анти-*HCV*, Вінницька область