

Известно, что нарушение обмена веществ, приводящее к ожирению, может являться одним из факторов риска патологических состояний и увеличивает количество эстрогенов у женщин в постменопаузе. При разделении группы контроля и пациенток с серозным РЯ по ИМТ были получены следующие результаты: у женщин с ИМТ < 29,9 кг/м² не было выявлено достоверных различий по частоте встречаемости полиморфных вариантов изучаемых генов, в группе с ИМТ > 30 кг/м² было показано достоверное увеличение генотипа ТТ и снижение гетерозиготного генотипа СТ полиморфизма rs10046 гена *CYP19A1* у пациенток с серозным РЯ по сравнению с контрольной группой (OR = 2,49; 95 % CI: 1,02–6,07; p = 0,04 и OR = 0,30; 95 % CI: 0,14–0,67; p = 0,003 соответственно) (рисунок 2).

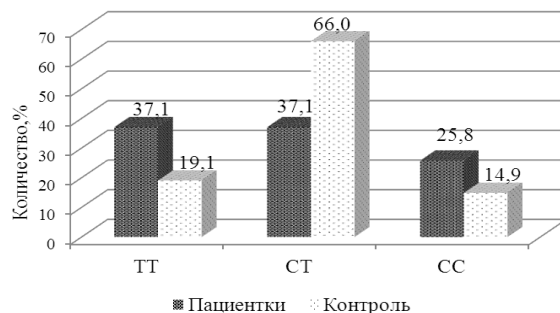


Рисунок 2 — Распределение полиморфных вариантов rs10046 гена *CYP19A1* у пациенток с серозным РЯ и контроле с ИМТ выше 30 кг/м²

Полиморфизм rs10046 в 3' UTR гена *CYP19A1* в значительной степени связан с уровнем эстрогенов: показана ассоциация аллеля С с низким уровнем эстрона и эстрадиола, а аллель Т определяет повышенную активность ароматазы [3]. Можно предположить, что наличие повышенной массы тела и генотипа ТТ приводит к гиперэстрогении, за счет образования эстрогенов при помощи ароматазы в жировой ткани. В пользу этого предположения говорит тот факт, что в нашем исследовании 70,7 % пациенток с ИМТ > 30 кг/м² и 79,2 % женщин контрольной группы с ИМТ > 30 кг/м² были старше 55 лет, когда активность внегонадного синтеза эстрогенов играет основную роль.

Выводы

В исследуемой популяции выявлена ассоциация полиморфизма rs762551 гена *CYP1A2* с риском развития РЯ у женщин старше 55 лет. Показано влияние полиморфизма rs10046 в 3' UTR гена *CYP19A1* на риск развития серозного РЯ у женщин с высоким ИМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Inter-group / M. A. Bookman [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2009. — P. 1419–1425.
2. CYP1A2 rs762551 polymorphism contributes to cancer susceptibility: a meta-analysis from 19 case-control studies / H. Wang [et al.] // BMC Cancer. — 2012. — Vol. 12. — P. 528.
3. Polymorphisms associated with circulating sex hormone levels in postmenopausal women / A. M. Dunning [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. — 2004. — Vol. 96. — P. 936–945.

УДК 616.36-002.2+616.36-004

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-28В ПО ТРЕМ ЛОКУСАМ (rs8099917, rs12979860, rs12980275) У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, ИМЕЮЩИХ 1 ГЕНОТИП ВИРУСА ГЕПАТИТА С

**Мицура В. М.¹, Воропаев Е. В.¹, Жаворонок С. В.³,
Осипкина О. В.¹, Терешков Д. В.², Воропаева А. Е.¹**

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

²Учреждение

«Гомельская областная инфекционная клиническая больница»

г. Гомель, Республика Беларусь

³Учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет»

г. Минск, Республика Беларусь

Введение

Стандартом помощи пациентам с хроническим гепатитом С (ХГС) до настоящего времени являлась комбинированная терапия пегилированным интерфероном альфа и рибавирином (ПЭГ-ИФН/РБВ).

Ведущим предиктором эффективности лечения считается достижение стойкого вирусологического ответа (СВО), т. е. негативный результат обследования на РНК вируса гепатита С (ВГС) спустя 6 месяцев после окончания терапии. Эффективность лечения в настоящее время достигает 54–56 % в общем, составляя 40–50 % для пациентов с генотипом 1 ВГС и 70–80 % среди пациентов с генотипами 2/3 ВГС. Особое внимание уделяется прогнозированию результатов лечения у пациентов с генотипом 1 ВГС, т. к. они хуже отвечают на лечение [1]. Как показали исследования последних лет, определенное влияние на результат лечения и его побочные эффекты, а также возможность самостоятельного выздоровления при заражении ВГС оказывают генетические факторы [2]. Полиморфизм гена интерлейкина 28В (ИЛ-28В) активно изучается в последние годы, так как было показано, что единичные нуклеотидные замены (SNP) в гене ИЛ-28В значительно коррелируют с ответом на лечение пациентов препаратами ПЭГ-ИФН/РБВ. Более высокую прогностическую ценность для пациентов с генотипом 1 ВГС имеют SNP: rs12979860, rs8099917, rs12980275 [3]. На их основе предложены подходы к персонализированной терапии [4]. У лиц молодого возраста с прогностически благоприятными вариантами полиморфизмов ИЛ-28В и отсутствием выраженного фиброза и стеатоза печени предполагается возможность успешного использования не только ПЭГ-ИФН, но и препаратов «стандартного» («короткого») интерферона (ИФН) и РБВ [5].

Цель

Определить клиническое значение полиморфизма гена ИЛ-28В по трем локусам (rs8099917, rs12979860, rs12980275) у пациентов с ХГС при 1 генотипе ВГС.

Материалы и методы исследования

Всего полиморфизмы гена ИЛ-28В изучены у 126 пациентов с ХГС (мужчины составляли 61,1 %, средний возраст — 41,5 лет) с генотипом 1 ВГС из г. Гомеля и г. Минска. Результаты лечения препаратами ИФН и РБВ (СВО) оценивались у 80 пациентов (60 % мужчин, средний возраст — 43,1 года). Получали стандартный ИФН и РБВ (ИФН + РБВ) 40 пациентов, ПЭГ-ИФН+РБВ — 40 пациентов.

Для выявления SNP rs8099917, rs12979860 и rs12980275 гена ИЛ-28В использовалась полимеразная цепная реакция в формате ПЦР-ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). В качестве материала для исследований использовалась ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови. Детекция продуктов ПЦР проводилась с помощью гель-электрофореза, данные верифицированы с помощью мелтинга (плавления) рестрикционных фрагментов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы «Statistica» 6.0. Использовались критерий χ^2 или точный критерий Фишера для сравнения частот в квадратах 2×2. Статистически значимой считалась 95 % вероятность различий ($p < 0,05$). Для расчета 95 % доверительного интервала (95 % ДИ) в оценке долей использован откорректированный метод Вальда. Для оценки влияния аллельных вариантов гена ИЛ-28В на эффективность лечения применялся метод логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и его 95 % доверительный интервал (95 % ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение

Определена частота встречаемости полиморфизма гена ИЛ-28В по трем локусам: SNP rs8099917, rs12979860 и rs12980275. Из 126 пациентов, полиморфизм rs8099917 был представлен генотипами ТТ — 42,9 % (95 % ДИ 34,6–51,6), ТG — 50 % (41,4–58,6) и GГ — 7,1 % (3,6–13,2). Частота носительства мутантного аллеля G — 32,1 % (26,7–38,2). Полиморфизм rs12979860 определялся у 125 пациентов и был представлен генотипами СС — 23,2 % (16,6–31,4), СТ — 62,4 % (53,7–70,4) и ТТ — 14,4 % (9,2–21,7). Частота носительства мутантного аллеля Т — 45,6 % (39,5–51,8). Определение полиморфизма rs12980275 проведено только у 80 пациентов, из которых генотип АА имели 23,8 % (15,7–34,2), АG — 58,8 % (47,8–68,9) и GГ — 17,5 % (10,6–27,4). Частота носительства мутантного аллеля G — 46,9 % (39,3–54,6).

Всего на противовирусную терапию ответили 32,5 % (23,2–43,4) из 80 пациентов, причем на терапию ИФН + РБВ ответили 25 % (14,0–40,4) пациентов с 1 генотипом ВГС, а на курс лечения ПЭГ-ИФН+РБВ ответили 40 % (26,3–55,4), значимых различий в частоте СВО в зависимости от вида ИФН не установлено ($\chi^2 = 2,48$; $p = 0,115$).

Установлено значение трех SNP для прогноза эффективности противовирусной терапии ХГС у лиц с 1 генотипом ВГС. Так, среди лиц с генотипом ТТ rs8099917 ответили на терапию 62,1 % (95 % ДИ 44,0–77,4), а среди лиц с генотипами ТG/GG — 15,7 % (7,9–28,3), что статистически значимо ($\chi^2 = 18,1$; $p < 0,001$), отношение шансов (ОШ) = 8,8 (3,0–25,5). Среди пациентов, имеющих генотип СС rs12979860, ответили на терапию 93,8 % (69,7–100) лиц с генотипом СС и 17,2 % (9,7–28,4) лиц с генотипами СТ/ТТ ($p < 0,001$, точный критерий Фишера), ОШ = 72,3 (8,6–605,7). Частота СВО у пациентов с генотипом АА rs12980275 составила 68,4 % (45,8–84,8) лиц с генотипом АА и 21,3 % (12,8–33,3) лиц с генотипами АG/GG ($\chi^2 = 14,7$; $p = 0,001$), ОШ = 8,0 (2,5–25,1).

В дальнейшем нами сравнивалась эффективность лечения пациентов с 1 генотипом ВГС в зависимости от вида применяемой терапии (ИФН + РБВ или ПЭГ-ИФН + РБВ), таблица 1.

Таблица 1 — Эффективность лечения пациентов с 1 генотипом ВГС с различными аллельными вариантами SNP гена ИЛ-28В в зависимости от вида применяемой терапии

SNP гена ИЛ-28В	Варианты генотипов	Ответ, абс.; % (95 % ДИ) ИФН + РБВ (n = 40)	Ответ, абс.; % (95 % ДИ) ПЭГ-ИФН + РБВ (n = 40)
rs8099917	ТТ	8/13; 61,5 % (34,5–82,4)	10/16; 62,5 % (38,5–81,6)
	TG	2/23; 8,7 % (1,3–28)	6/22; 27,3 % (12,9–48,4)
	GG	0/4; 0 % (0–54,6)	0/2; 0 % (0–54,6)
rs12979860	СС	8/9; 88,9 % (54,3–100)	7/7; 100 % (59,6–100)
	СТ	2/25; 8 % (1,1–26,1)	9/27; 33,3 % (18,5–52,3)
	ТТ	0/6; 0 % (0–44,3)	0/6; 0 % (0–44,3)
rs12980275	АА	6/10; 60 % (31,2–83,3)	7/9; 77,8 % (44,3–94,7)
	AG	3/24; 12,5 % (3,5–31,8)	8/23; 34,8 % (18,7–55,2)
	GG	1/6; 16,7 % (1,1–58,2)	1/8; 12,5 % (0,1–49,2)

Обращает на себя внимание высокая частота ответа как на терапию ИФН + РБВ, так и на ПЭГ-ИФН + РБВ у лиц с «нормальными» («благоприятными») генотипами ТТ (rs8099917), СС (rs12979860) и АА (rs12980275). Существенных различий в эффективности этих препаратов у них не выявлено, что подтверждает одинаковый принцип действия препаратов стандартного и пегилированного интерферона, несмотря на различия в фармакокинетике этих препаратов. У лиц, гетерозиготных по исследованному SNP гена ИЛ-28В, эффективность терапии была значительно ниже, чем при «благоприятных» генотипах, у них показана более высокая эффективность схемы ПЭГ-ИФН + РБВ по сравнению со схемой ИФН + РБВ. Гомозиготные носители мутантных аллелей GG (rs8099917) и ТТ (rs12979860) на терапию не ответили (СВО 0 %), а носители мутантного аллеля GG (rs12980275) в некоторых случаях могут ответить на лечение (2 случая из 14: у одного пациента генотип GG (rs12980275) сочетался с генотипами ТТ (rs8099917) и СС (rs12979860), а у другой пациентки — с генотипами TG и СТ, соответственно).

Заключение

Частота «прогностически благоприятных» аллельных вариантов полиморфизма гена ИЛ-28В (rs8099917, rs12979860 и rs12980275) у пациентов с ХГС, имеющих 1 генотип ВГС, сравнительно невысока (42,9, 23,2 и 23,8 % соответственно). Все три исследованных полиморфизма являются хорошими предикторами ответа на противовирусную терапию ИФН + РБВ или ПЭГ-ИФН + РБВ у обследованных пациентов, в порядке убывания прогностической значимости — rs12979860, rs8099917 и rs12980275.

Терапия ИФН + РБВ или ПЭГ-ИФН + РБВ, хотя и является в целом малоэффективной для пациентов с 1 генотипом ВГС, может с успехом применяться у лиц с «благоприятными» генотипами полиморфизма гена ИЛ-28В, с ожидаемой частотой СВО 60–80 %. Поэтому при наличии показаний к противовирусному лечению следует определить полиморфизм гена ИЛ-28В. В случае выявления «нормальных» («благоприятных») генотипов ТТ (rs8099917), СС (rs12979860) и АА (rs12980275), в качестве первой линии терапии может быть предложен пегилированный или стандартный интерферон в сочетании с рибавирином. При наличии у пациента мутантных аллелей SNP гена ИЛ-28В вероятность ответа на терапию значительно ниже, следует предпочесть терапию препаратами «прямого» антивирусного действия или схему ПЭГ-ИФН + РБВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. EASL Clinical Practice Guidelines; Management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 55. — P. 245–264.
2. Rau, M. Host genetic variants in the pathogenesis of hepatitis C / M. Rau, K. Baur, A. Geier // Viruses. — 2012. — Vol. 4. — P. 3281–3302.
3. Interleukin- 28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus / A. J. Thompson [et al.] // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 139. — P. 120–129.
4. Clark, P. J. IL28B genomic-based treatment paradigms for patients with chronic hepatitis C infection: the future of personalized HCV therapies / P. J. Clark, A. J. Thompson, J. G. McHutchison // Am. J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 106, № 1. — P. 38–45.
5. Влияние генетических полиморфизмов гена IL28В на эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С стандартным интерфероном-α / А. В. Лапшин [и др.] // Росс. журн. гастроэнтерол. — 2013. — Т. 23, № 1. — С. 23–29.

УДК 616.37-002.16-018-053.13:[616.3-06:616.36-008.811.6]-085.244]-092.9

ПРИМЕНЕНИЕ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭКЗОКРИННОЙ ПАРЕНХИМЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПЛОДОВ, ВЫЗВАННЫХ ПОДПЕЧЕНОЧНЫМ ХОЛЕСТАЗОМ МАТЕРИ

Можейко Л. А., Саврас Е. И.

Учреждение образования

**«Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь**

Введение

Анализ клинических наблюдений показал, что нередко течение беременности осложняется холестазом [2]. При этом прежде всего страдает печень, нагрузка на которую в связи с необходимостью