

УДК 575.174.015.3:616.155.194-02];[616.36-002:578.891]-08

ПРЕДИКТОРНАЯ РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL28B В РАЗВИТИИ АНЕМИИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Б.С.Ярошевич, Е.И.Михайлова

Гомельский государственный медицинский университет,
ул. Ланге 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь

В статье показана предикторная роль полиморфизма гена IL-28B и вариантов генотипа вируса гепатита С в развитии гематотоксического действия комбинированной противовирусной терапии пегилированными интерферонами и рибавирином у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. В ходе исследования установлено, что анемия у пациентов с 3 генотипом HCV развивалась раньше, чем у пациентов с 1b генотипом. Они имели ее проявления уже через 3 месяца от начала терапии. В это время более подверженными развитию нежелательного явления были носители неблагоприятного генотипа на участке rs12979860. Частота развития анемии выравнивалась к 6 месяцу от начала лечения и не зависела в этот временной интервал ни от генотипа HCV, ни от полиморфизма гена IL-28B на участках rs12979860 и rs8099917. Через 6 месяцев после завершения курса лечения анемия легкой степени тяжести сохранялась у 9,50% пациентов. Все пациенты с сохранившейся анемией имели 1b генотип HCV и неблагоприятный полиморфизм гена IL-28B по двум локусам. Таким образом, особое внимание из-за угрозы развития анемии следует уделять на третьем месяце лечения пациентам с неблагоприятными полиморфизмами гена IL28B в зоне rs12979860 и 3 генотипом HCV, после завершения лечения – пациентам с 1b генотипом HCV и неблагоприятными полиморфизмами гена IL-28B по двум локусам.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С; пегилированный интерферон; рибавирин; полиморфизм гена IL-28B; генотип HCV; анемия.

Введение. Несмотря на появление новых препаратов прямого противовирусного действия, использование пегилированного интерферона и рибавирина сохраняется в мировых рекомендациях по ведению пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) и не утратило позиций по применению в практической медицине [1]. Прогностическая роль полиморфизма гена интерлейкина IL-28B, а также варианта генотипа HCV в развитии устойчивого вирусологического ответа (УВО) на фоне противовирусной терапии была подтверждена многочисленными исследованиями [2, 3]. Однако нельзя не отметить, что на частоту развития УВО значительное влияние оказывает развитие тяжелых нежелательных лекарственных реакций. Это не только снижает комплаентность пациента к лечению, но ставит под угрозу дальнейшее продолжение терапии. Выявление закономерности развития наиболее серьезных побочных явлений с вариантом генотипа вируса и полиморфизма гена IL-28B представляется значимым для их ранней диагностики и адекватного лечения.

Одним из наиболее часто встречающихся побочных эффектов комбинированной противо-

вирусной терапии (КПВТ) хронического вирусного гепатита С является анемия. Принято считать, что основная роль в развитии анемии у пациентов с ХВГС отводится действию рибавирина. А точнее, способности метаболитов рибавирина накапливаться в эритроцитах и уменьшать продолжительность их жизни. В эритроцитах рибавирин фосфорилируется до трифосфата, что приводит к истощению запасов аденозинтрифосфата. Недостаток последнего сопровождается снижением устойчивости клеток к действию свободных радикалов и усилением фагоцитоза с поглощением эритроцитов клетками ретикулоэндотелиальной системы. Это приводит к развитию у значительной части пациентов с ХВГС обратимой дозозависимой анемии разной степени выраженности [4]. Изучение возможной связи развития анемии с вариантом генотипа HCV и полиморфизмом гена IL-28B представляется актуальным и своевременным. Прежде всего, по причине того, что это позволит выделить ту категорию пациентов, которая потребует от врача особого внимания в тот или иной временной промежуток с целью своевременного

выявления и коррекции возникшего нежелательного явления.

Цель исследования – изучить предикторную роль варианта генотипа HCV и полиморфизма гена IL-28B в развитии анемии у пациентов с ХВГС на фоне применения пегилированного интерферона и рибавирина.

Методы. В исследовании участвовал 21 пациент с ХВГС в возрасте от 20 до 59 лет (Me=36,00; 95% ДИ: 29,31–41,82), из них мужчин – 6 (28,57%), женщин – 15 (71,43%). Генотип 1b HCV имел место у 9 (42,86%), генотип 3 – у 12 человек (57,14%). Благоприятный полиморфизм в локусе rs12979860 выявлен у 4 пациентов (19,04%), благоприятный вариант полиморфизма в зоне rs8099917 имел место у 11 (52,38%) исследуемых.

Диагноз ХВГС был выставлен на основании клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Качественное и количественное определение РНК HCV проводилось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Аналитическая чувствительность количественной ПЦР при определении РНК HCV составляла не менее 15 МЕ/мл.

Все исследуемые пациенты получали стандартную КПВТ, включающую пегилированный интерферон альфа-2b (пег-ИФН- α -2b) 1,5 мкг/кг/нед. и рибавирин 15 мг/кг/сут. с мониторингом ответа на лечение через 3 и 6 месяцев после начала лечения и через 6 месяцев после его завершения. Продолжительность курса терапии для пациентов с генотипом 1b составляла 48 недель, с генотипом 3 вируса гепатита С – 24 недели. Для оценки степени тяжести нежелательных эффектов использовались критерии «Common Terminological Criteria for Adverse Events, v4.0» [5].

Статистическую обработку данных проводили в операционной среде Windows 10 с использованием прикладной программы MedCalc, Бельгия. Показатели, характеризующие количественные признаки, представлялись в виде медианы (Me) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для анализа частот в двух зависимых выборках использовался критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. До начала КПВТ у всех пациентов с ХВГС уровень гемоглобина находился в пределах нормальных значений и варьировал от 124 до 160 г/л (Me=144,00 г/л; 95% ДИ: 126,41–157,03), что свидетельствовало об отсутствии анемии у всех включенных в исследование пациентов.

Через 3 месяца от начала проведения КПВТ у пациентов наблюдалось снижение уровня гемоглобина ($p=0,002$), значения которого колебались в пределах от 109 до 135 г/л (Me=123,00 г/л; 95% ДИ: 110,95–129,53). У 52,38% данная тенденция привела к развитию анемии. Уровень гемоглобина в данной группе пациентов варьировал от 109 до 122 г/л (Me=110,00 г/л; 95% ДИ: 109,00–117,05), полученные значения свидетельствовали о развитии нежелательного эффекта легкой степени тяжести. У 47,61% пациентов уровень гемоглобина сохранялся в пределах нормальных значений и изменялся в диапазоне от 122 г/л до 135 г/л (Me=124,00 г/л; 95% ДИ: 121,98–132,52).

При изучении ассоциации анемии с полиморфизмом гена IL-28B на участке rs12979860 было обнаружено, что анемия более характерна для пациентов с рецессивным аллелем T (68,57%) по сравнению с пациентами с CC генотипом (0,00%; $p=0,012$).

Влияния благоприятного и неблагоприятных генотипов полиморфизма rs8099917 на частоту развития анемии у пациентов с ХВГС на фоне КПВТ не выявлено (54,55 и 50,00% соответственно, $p=1,00$).

Через 6 месяцев после начала КПВТ уровень гемоглобина по-прежнему оставался ниже скрининговых показателей ($p=0,002$), но не отличался от таковых, полученных через 3 месяца после начала КПВТ ($p=0,57$). Диапазон колебаний исследуемого показателя в данной точке контроля составил от 108 г/л до 141 г/л с медианой на уровне 118,00 г/л (95% ДИ: 111,00–128,35). Анемия легкой степени тяжести по-прежнему наблюдалась в 52,38% случаев. Минимальный уровень гемоглобина при анемии составил 108 г/л, максимальный – 121 г/л (Me=111,00 г/л; 95% ДИ: 107,00–121,02). Полученные показатели соответствовали анемии легкой степени тяжести.

Частота развития анемии не зависела от генотипа HCV (для 3 генотипа – 53,85%, для 1b генотипа – 44,44%; $p=1,00$) и наблюдалась с одинаковой частотой при различных вариантах полиморфизма гена IL-28B на участках rs12979860 и rs8099917 (для благоприятных генотипов – 60,00% и 54,55%; для неблагоприятных генотипов – 50,00% и 50,00%; $p=1,00$ и $p=1,00$ соответственно).

Через 6 месяцев после окончания КПВТ у 90,48% пациентов уровень гемоглобина достиг нормальных значений (Me=135,00; 95% ДИ: 127,69–149,62). У 9,52% пациентов данный показатель был ниже нормы и соответствовал значению 111 г/л, что свидетельствовало о сохранении анемии легкой степени тяжести. Все пациен-

ты с сохранившейся анемией имели 1b генотип HCV и неблагоприятный полиморфизм гена IL-28B по двум локусам.

Заключение. Результаты исследования позволили сделать следующие выводы:

1. Через 3 месяца терапии анемия чаще развивалась у пациентов с 3 генотипом HCV, нежели у пациентов с 1b генотипом. Носители неблагоприятного генотипа на участке rs12979860 были более подвержены развитию анемии.

2. К 6 месяцу лечения анемия развивалась с одинаковой частотой во всех исследуемых подгруппах и не зависела ни от генотипа HCV, ни от полиморфизма гена IL-28B на участках rs12979860 и rs8099917.

3. Через 6 месяцев после окончания лечения анемия легкой степени тяжести сохранялась у 9,50% пациентов. Все они имели 1b генотип HCV и неблагоприятный полиморфизм гена IL-28B по двум локусам.

Таким образом, особое внимание из-за угрозы развития анемии следует уделять на третьем месяце лечения пациентам с неблагоприятными полиморфизмами гена IL28B в зоне rs12979860 и 3 генотипом HCV, после завершения лечения – пациентам с 1b генотипом HCV и неблагоприятными полиморфизмами гена IL-28B по двум локусам.

ЛИТЕРАТУРА

1. HCV Treatment Options in 2017/2018: What's Here and What's Coming Soon [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://gepatit-s.ru/images/pdf/ССО_Непатитис_Аннуал_Упдейт_2017_Пленари_Даунлодабл_1.pdf. – Дата доступа: 20.11.2018.
2. Определение варианта полиморфизма гена интерлейкина 28b как предиктора эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С / В.Х.Фазылов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т.4, №4. – С.30–32.
3. Результаты и перспективы лечения хронического вирусного гепатита С / С.В.Жаворонок [и др.] // Медицинский журнал. – 2016. – №3. – С.66–70.
4. Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению лекарственного средства Рибавирин. – Режим доступа: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/16_03_1932_s.pdf. – Дата доступа: 20.11.2018.
5. Common Terminological Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 [Electronic resource]: U.S. Department of Health and Human Services / National Institutes of Health / National Cancer Institute. – Mode of access: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. – Date of access: 04.02.2017.

PREDICTIVE ROLE OF IL28B GENE POLYMORPHISM IN DEVELOPMENT OF ANEMIA DURING VIRAL HEPATITIS C THERAPY

B.S.Yarashevich, E.I.Mikhailova

Gomel State Medical University, 5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus

Predictive role of IL28B gene polymorphism and variants of hepatitis C virus genotype in development of hematotoxic effect of combined antiviral therapy with pegylated interferon and ribavirin in patients with chronic viral hepatitis C has been presented in the article. It was found in our study that anemia in patients with 3 HCV genotype has developed earlier than in patients with 1b genotype. These patients had its manifestations in 3 months from therapy beginning. At this time, carriers of unfavorable genotype at rs12979860 site were more susceptible to development of such undesirable phenomenon. Anemia incidence was equalized to the 6th month from therapy beginning and didn't depend on HCV genotype or IL-28B polymorphism at rs12979860 and rs8099917 sites in this time interval. Mild anemia persisted in 9.50% of patients in 6 months after completion of treatment. All patients with anemia had HCV genotype 1b and unfavourable IL28B gene polymorphism at two loci. Thus, in the 3rd month of treatment special attention, due to anemia threat, should be paid to patients with adverse IL28B gene polymorphisms in rs12979860 area and 3 HCV genotype, after completion of treatment – to patients with 1b HCV genotype and unfavorable IL28B gene polymorphisms at two loci.

Keywords: chronic viral hepatitis C; pegylated interferon; ribavirin; IL-28B gene polymorphism; HCV genotype; anemia.

Сведения об авторах:

Ярошевич Божена Сергеевна, магистр мед. наук; УО «Гомельский государственный медицинский университет», кафедра общей и клинической фармакологии, ассистент; тел.: (+37529) 3598626; e-mail: bo_na_lu_va@mail.ru.

Михайлова Елена Ивановна, д-р мед. наук, профессор; УО «Гомельский государственный медицинский университет», зав. кафедрой общей и клинической фармакологии; e-mail: elena.mikhailova@tut.by.