

УДК 616.36-002.2:616.441]:615.281.8

## **ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL-28B НА ДИНАМИКУ СОСТОЯНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ**

**А.В. Сенникова<sup>1</sup>, Е.И. Михайлова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ассистент, <sup>2</sup> доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой  
Кафедра общей и клинической фармакологии  
Гомельский государственный медицинский университет, Беларусь

***Аннотация.** С целью изучения влияния полиморфизма гена IL-28B на динамику состояния щитовидной железы на фоне комбинированной противовирусной терапии (КПВТ) у 21 пациента с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) в возрасте от 20 до 59 лет было проведено качественное и количественное определение РНК HCV и выявление полиморфных вариантов гена IL-28B в участках rs12979860 и rs8099917, а также проведено определение тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4) и антител к тиреопероксидазе (анти-ТПО). Установлена статистически достоверная ассоциация между более высокими уровнями анти-ТПО с неблагоприятными полиморфизмами (G/G и T/G) на участке 8099917 гена IL-28B через 6 месяцев после начала КПВТ.*

***Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, щитовидная железа, комбинированная противовирусная терапия, полиморфизм гена IL-28B.*

### **Введение**

По данным ВОЗ в апреле 2017 г. в мире насчитывается 71 миллион человек с хроническим вирусным гепатитом С. ХВГС в ряде случаев впервые манифестирует на стадии цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы ввиду длительного субклинического и малосимптомного течения. После установления диагноза ХВГС человек сталкивается с множеством социальных и психологических проблем, которые снижают качество жизни пациентов и их родственников. Отсутствие против гепатита С таких эффективных мер как вакцинация, не позволяют достичь твердых результатов в борьбе с этой инфекцией. В результате летальный исход от болезней печени, связанных с гепатитом С, каждый год регистрируется у 400 тысяч человек, что свидетельствуют о медицинском и социальном значении патологии [1, 2].

В настоящее время в лечении ХВГС все еще актуальна комбинированная противовирусная терапия (КПВТ) пегилированным интерфероном-альфа и рибавирином. Текущая стратегия лечения ХВГС состоит в том, чтобы индивидуализировать продолжительность лечения, основываясь на генотипе и вирусологическом ответе в процессе лечения. В последние годы во всём мире значительное внимание уделяется полиморфизму гена IL-28B, который оказывает значительное влияние, как на предрасположенность к развитию хронического гепатита С, так и на эффективность его терапии интерферонами. Наибольшее значение придают единичным нуклеотидным полиморфизмам (SNP) в гене интерлейкина-28B (IL28B) – rs12979860 и rs8099917 [3, 4].

Показано, что два из этих SNP имеют более высокую прогностическую ценность благоприятного ответа на лечение у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С с 1 генотипом rs12979860 [6, 8] и rs8099917 [5, 7]. Однако еще окончательно не определено, какой SNP в наибольшей степени влияет на СВО (стойкий вирусологический ответ) [3].

Данные о влиянии полиморфизма гена IL-28B на динамику состояния щитовидной железы у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С на фоне комбинированной противовирусной терапии в изученной литературе не представлены.

**Цель.** Изучить влияние полиморфизма гена IL-28B на динамику состояния щитовидной железы на фоне комбинированной противовирусной терапии у пациентов с ХВГС.

#### **Материалы и методы исследования**

В исследование вошёл 21 пациент с ХВГС в возрасте от 20 до 59 лет, из них мужчин — 6 (28,6 %), женщин — 15 (71,4 %). Все пациенты получали стандартную КПТВ: пегинтерферон альфа-2b (ПегИ  $\alpha$ -2 $\beta$ ) 1,5 мкг/кг/нед (подкожно) и рибавирин 15 мг/кг/сутки с мониторингом ответа на лечение каждые 3 месяца. Продолжительность курса терапии у пациентов с генотипом 3 ВГС составляла 24 недели, генотипом 1b — 48 недель.

У всех пациентов диагноз ХВГС выставлен на основании клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. В лабораторные и инструментальные исследования входили клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, анализ крови на гормоны щитовидной железы, определение генотипа вируса и полиморфизма гена IL28B с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР), УЗИ органов брюшной полости, эластометрия печени.

Мониторинг функции щитовидной железы проводился путем определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ), как наиболее чувствительного маркера тиреоидной дисфункции, а также значений тироксина (Т4) и антител к тиреопероксидазе (анти-ТПО) с помощью автоматического иммуноферментного фотометра «EL 800 BioТек» (США) до начала КПТВ, через 3 и 6 месяцев после её начала, а также через 6 месяцев после окончания терапии.

Качественное и количественное определение РНК HCV и выявление полиморфных вариантов SNP 39738787C> T (rs12979860) и SNP 39743165T> G (rs8099917) гена IL28B (классификация NCBI) происходило с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в операционной среде «Windows-XP» с использованием прикладной программы «MedCalc», Бельгия. Оценка взаимосвязи количественных и/или качественных признаков производилась с помощью ранговой корреляции по Кендаллу с определением коэффициента ранговой корреляции ( $\tau$ ). Статистически значимыми считали различия при уровне  $p < 0,05$ .

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

До начала КПТВ уровни ТТГ, Т4 и анти-ТПО находились в пределах нормальных показателей.

Через 3 месяца от начала КПТВ у 33 % человек наблюдалось снижение уровней ТТГ, которые колебались от 0,01 до 0,04 мкМЕ/мл, что расценивалось как проявление тиреотоксикоза. Среди этих пациентов манифестный тиреотоксикоз имел место у 71,4 % человек со значениями Т4 от 56,32 до 78,25 пмоль/л. Уровень ТТГ у пациентов с ХВГС был достоверно ниже, чем на скрининге ( $p = 0,02$ ) и менялся в диапазоне от 0,04 до 2,15 мкМЕ/мл. У 47,6 % пациентов имело место повышение уровней анти-ТПО, которое менялось в диапазоне от 30,62 до 75,57 МЕ/мл.

Статистически значимой ассоциации через 3 месяца после начала КПТВ значения ТТГ, Т4 и анти-ТПО с полиморфизмами гена IL-28B на участке 12979860 ( $\tau = 0,33$ ,  $p = 0,27$ , 95 % ДИ = 0,167 - 0,655;  $\tau = 0,25$ ,  $p = 0,45$ , 95 % ДИ = 0,111 - 0,535;  $\tau = 0,5$ ,  $p = 0,07$ , 95 % ДИ = 0,272 - 0,816) и на участке 8099917 ( $\tau = 0,218$ ,  $p = 0,48$ , 95 % ДИ = 0,408 - 0,802;  $\tau = 0,102$ ,  $p = 0,84$ , 95 % ДИ = -0,429 - 0,667;  $\tau = 0$ ,  $p = 1$ ) не имели.

Значения ТТГ через 6 месяцев после начала КПТВ менялись от 1,31 до 23,07 мкМЕ/мл.

При сравнении уровней ТТГ у пациентов с ХВГС до и через 6 месяцев, а также через 3 и 6 месяцев от момента начала КПВТ выявлено статистически достоверное повышение маркера ( $p = 0,03$  и  $p = 0,01$ , соответственно). Явления гипотиреоза наблюдались у 61,9 %. Уровень ТТГ у них варьировал от 4,31 до 23,07 мкМЕ/мл. Манифестный гипотиреоз имел место у 38,5 % пациентов, значения Т4 у которых варьировали от 7,56 до 9,78 пмоль/л. Субклинический гипотиреоз встречался у 61,5 % пациентов. Диапазон значений Т4 у этих пациентов составил от 10,28 до 18,76 пмоль/л. Аутоиммунная этиология гипотиреоза наблюдалась у 42,9 % пациентов.

Субклинический и манифестный тиреотоксикоз, выявляемый на 3 месяце от начала КПВТ, самостоятельно нормализовался к 6 месяцу КПВТ в 71,4 % случаев. У остальных пациентов (28,6 %) переходил в субклинический и манифестный гипотиреоз.

Статически достоверная ассоциация через 6 месяцев после начала КПВТ отсутствовала при сравнении значений ТТГ, Т4 и анти-ТПО с полиморфизмами гена IL-28В на участке 12979860 ( $\tau = -0,218$ ,  $p = 0,21$ , 95 % ДИ = -1,0 - 0,272;  $\tau = -0,218$ ,  $p = 0,27$ ;  $\tau = -0,102$ ,  $p = 0,54$ ) и ТТГ вместе Т4 с полиморфизмами гена IL-28В на участке 8099917 ( $\tau = 0,356$ ,  $p = 0,31$ , 95 % ДИ = -0,352 - 0,805;  $\tau = 0,356$ ,  $p = 0,21$ , 95 % ДИ = -0,272 - 1,0). Более высокий уровень анти-ТПО ассоциирован с неблагоприятными полиморфизмами (G/G и T/G) на участке 8099917 гена IL-28В ( $\tau = 0,58$ ;  $p = 0,029$ ; 95ДИ: -0,167-1,0).

По окончании терапии у 76,9 % пациентов, которые имели какие-либо отклонения по уровням ТТГ, Т4 и/или анти-ТПО через 6 месяцев после начала КПВТ эти показатели вернулись к исходным значениям. Статистически достоверные различия между значениями маркеров (ТТГ, Т4 и анти-ТПО) до и через 6 месяцев после окончания КПВТ отсутствовали ( $p = 0,43$ ,  $p = 0,81$ ,  $p = 0,38$ ).

Через 6 месяцев после окончания КПВТ у 9,5 % человек выявлялся манифестный тиреотоксикоз. В свою очередь у 19 % пациентов наблюдался субклинический гипотиреоз. Все пациенты с манифестным тиреотоксикозом и субклиническим гипотиреозом имели повышенные значения анти-ТПО от 36,29 до 1274,5 МЕ/мл, что указывало на наличие аутоиммунного поражения щитовидной железы.

### **Выводы**

Проведение КПВТ у пациентов с ХВГС приводит к нарушению функции щитовидной железы. Через 3 месяца после начала КПВТ у пациентов с ХВГС в 47,6 % случаях развивается аутоиммунное поражение щитовидной железы. У трети пациентов аутоиммунный тиреоидит сопровождается развитием субклинического и манифестного тиреотоксикоза, который в 71,4 % случаев самостоятельно купируется к 6 месяцу КПВТ.

Проведение КПВТ через 6 месяцев от начала терапии приводит у пациентов с ХВГС к развитию субклинического и манифестного гипотиреоза в 61,9 % случаях. Аутоиммунная этиология развития гипотиреоза наблюдается у 42,9 % пациентов.

Субклинический и манифестный тиреотоксикоз, возникший через 3 месяца от начала терапии, как и субклинический и манифестный гипотиреоз, развившийся через 6 месяцев от начала лечения, в большинстве случаев разрешается и не требует отмены КПВТ.

Пациенты с неблагоприятными по прогнозу КПВТ полиморфизмами (G/G и T/G) на участке 8099917 гена IL-28В к 6 месяцу от начала лечения более подвержены развитию аутоиммунного поражения ЩЖ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гепатит С [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru>. – Дата доступа: 20.09.2017.
2. Красавцев, Е.Л. Качество жизни, уровень тревоги и суицидальный риск пациентов с хроническим гепатитом с и циррозом печени / Е.Л. Красавцев, А.Л. Свентицкая // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – Т. 3. – № 53. – С. 68–73.
3. Мицура, Е.В. Полиморфизм генов интерлейкина-28В и клиническое значение его выявления у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С / В.М. Мицура, Е.В. Воропаев, О.В. Осипкина, С.В. Жаворонок // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2012. – № 2. – С. 86–97.
4. Шуляк, Ж.В. Патогенетическое значение полиморфизмов гена IL-28в в участках rs12979860 и rs8099917 в развитии хронического вирусного гепатита С у пациентов юго-восточного региона Республики Беларусь / Ж.В. Шуляк, Е.И. Михайлова // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – Т. 4. – № 50. – С. 32–36.
5. Genetic Variation in IL28B Is Associated With Chronic Hepatitis C and Treatment Failure: A Genome-Wide Association Study / Rauch A. [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138. – P. 1338–1345.
6. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis c treatment-induced viral clearance / Ge D. [et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 461. – P. 399–401.
7. IL28B is associated with response to chronic hepatitis c interferon-alpha and ribavirin therapy / Suppiah V. [et al.] // Nat Genet. – 2009. – Vol. 41. – P. 1100–1104.
8. Potential role for Interleukin-28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis c virus infection / Grebely J. [et al.] // Hepatology. – 2010. – Vol. 52. – P. 1216–1224.

*Материал поступил в редакцию 13.11.18*

## THE INFLUENCE OF POLYMORPHISM OF THE GENE IL-28B ON THE DYNAMICS OF THE THYROID GLAND IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C ON THE BACKGROUND OF COMBINED ANTIVIRAL THERAPY

**A.V. Sennikova<sup>1</sup>, Ye.I. Mikhaylova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Assistant, <sup>2</sup> Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department  
The Department of General and Clinical Pharmacology  
Gomel State Medical University, Belarus

**Abstract.** *In order to study the effect of IL-28B gene polymorphism on the dynamics of the thyroid gland state on the background of combined antiviral therapy (CAVT) in 21 patients with chronic viral hepatitis C (CVH) aged 20 to 59 years, qualitative and quantitative determination of RNA HCV and identification of polymorphic variants of IL-28B gene in rs12979860 and rs8099917 sites were carried out, as well as determination of thyroid-stimulating hormone (TSH), thyroxine (T4) and antibodies to thyroperoxidase (anti-TPO). A statistically significant association between higher levels of anti-TPO with adverse polymorphisms (G/G and T/G) in the area of 8099917 of the IL-28B gene was established 6 months after the initiation of CAVT.*

**Keywords:** *chronic viral hepatitis C, thyroid gland, combined antiviral therapy, IL-28B gene polymorphism.*