

В группе пациентов с ХГС в полиморфизме rs8099917 гена IL28B генотип GT встречался у 8 (38,1 %) пациентов, GG — у 2 (9,5 %), генотип TT имел место у 11 (52,4 %) человек. Неблагоприятные варианты генотипа (GT и GG), отвечающие за сниженный ответ на интерферонотерапию, встречались в 47,6 % случаев, а благоприятный генотип (TT) — в 52,4 % случаев.

Результаты сравнения частот встречаемости генотипов TT, GT и GG в полиморфизме rs8099917 у пациентов с ХГС и 92 здоровых европеоидов, изученных в 2011 г. А. Козиной и соавт. в 2011 г. [3], представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Частоты встречаемости различных генотипов в полиморфизме rs8099917 гена IL28B в группе пациентов с ХГС и здоровыми добровольцами

	Частота генотипов (%)		χ^2 , P
	группа пациентов с ХГС	здоровые добровольцы	
TT	52,4	77	4,02; 0,04
GT	38,1	21	1,87; 0,17
GG	9,5	2	1,09; 0,30

Частота встречаемости благоприятного генотипа TT полиморфизма rs8099917 гена IL28B выше среди здоровых доноров ($p = 0,04$).

Полученные данные согласуются с результатами исследований других авторов, например, с работами D. L. Thomas [4] и H. L. Tillmann [5], которые подтверждают, что у больных ХГС по сравнению со здоровыми донорами реже выявляется благоприятные генотипы CC и TT в полиморфизмах rs12979860 и rs8099917, соответственно, очевидно за счет того, что именно у пациентов с наличием таких генотипов чаще происходит спонтанная элиминация вируса и реже происходит хронизация инфекции.

Заключение

1. У пациентов с ХГС в полиморфизме rs12979860 гена IL28B генотип CT встречался у 9 (42,9 %) пациентов, TT — у 7 (33,3 %), генотип CC имел место у 5 (23,8 %) человек. Неблагоприятные варианты генотипа (CT и TT), отвечающие за сниженный ответ на интерферонотерапию, встречались в 76,2 % случаев, а благоприятный генотип (CC) — в 23,8 % случаев.

2. В полиморфизме rs8099917 гена IL28B у пациентов с ХГС генотип GT встречался у 8 (38,1 %) пациентов, GG — у 2 (9,5 %), генотип TT имел место у 11 (52,4 %) человек. Неблагоприятные варианты генотипа (GT и GG), отвечающие за сниженный ответ на интерферонотерапию, встречались в 47,6 % случаев, а благоприятный генотип (TT) — в 52,4 % случаев.

3. Наличие благоприятных генотипов CC в полиморфизме rs12979860 и TT в полиморфизме rs8099917 гена IL28B исключает развитие ХГС ($p = 0,02$ и $p = 0,04$, соответственно). Наличие неблагоприятного генотипа TT в полиморфизме rs12979860 гена IL28B предрасполагает к возникновению данного заболевания ($p = 0,00$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гепатит С. Информационный бюллетень № 164 [Электронный ресурс]. — 2015. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/>. — Дата доступа: 24.09.2015.
2. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge [et. al.] // Nature. — 2009. — № 461. — P. 399–401.
3. Возможности персонализированного подхода к лечению гепатита С на основании разработанных генетических тестов определения варианта полиморфизма гена IL28B человека / А. Н. Козина [и др.] // Лечащий врач. — 2011. — № 10. — С. 39–43.
4. Genetic variation in IL28 B and spontaneous clearance of hepatitis C virus / D. L. Thomas [et al.] // Nature. — 2009. — Vol. 461, № 7265. — P. 798–801.
5. A polymorphism near IL28 B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice / H. L. Tillmann [et al.] // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 139. — P. 1586–1592.

УДК 616.36-002-2+577.2.04

ТЯЖЕСТЬ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ, ГЕНОТИП ВИРУСА ГЕПАТИТА С И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА IL28B У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Шуляк Ж. В., Михайлова Е. И.

**Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь**

Введение

Хронический гепатит С (ХГС) остается на сегодняшний день одной из центральных проблем современной гепатологии. Несмотря на большие достижения в изучении патогенеза острого и хрониче-

ского гепатита С, остается много нерешенных вопросов в области диагностики, профилактики и лечения этого инфекционного заболевания. До настоящего времени не разработана профилактическая вакцина, предупреждающая заражение вирусом гепатита С, не разработаны четкие критерии реконвалесценции, существует проблема неэффективности лечения основными противовирусными препаратами — интерфероном и рибавирином [1].

Последние годы все большее внимание клиницистов привлекает возможность персонализированного подхода к лечению данного заболевания, основанного на генетических особенностях вируса гепатита С (HCV), интенсивно изучаются генетически детерминированные факторы организма человека, которые определяют предрасположенность к благоприятному или неблагоприятному исходу противовирусной терапии (ПВТ). В 2009 г. были опубликованы первые работы, показавшие, что в руках клиницистов появился новый генетически детерминированный прогностический фактор эффективности ПВТ — полиморфизм гена интерлейкин 28В (IL28В) [2]. В литературе есть данные о том, что полиморфизм гена IL28В ассоциирован с развитием гепатоцеллюлярной карциномы, индуцированной HCV [3]. Таким образом, представляется интересным изучение взаимосвязи полиморфизма этого гена с тяжестью поражения печени, в частности, с нарушениями функциональных печеночных проб, лабораторными тестами фиброза и регенерации печени, что поможет уточнить роль полиморфизма IL28В в патогенезе и прогрессировании ХГС.

Цель

Изучить влияние генотипа HCV и полиморфизма гена IL28В в участках rs12979860 и rs8099917 на тяжесть поражения печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.

Материал и методы исследования

Группа исследования состояла из 21 пациента с ХГС. Диагноз заболевания выставлен на основании анамнестических и клинико-лабораторных данных, обнаружения рибонуклеиновой кислоты (РНК) HCV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией и генотипирования HCV методом ПЦР с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле. Выявление полиморфизма единичных нуклеотидов в локусах rs12979860 и rs8099917 гена IL28В произведено с помощью ПЦР методом сиквенс-специфических праймеров.

Лабораторные показатели, отражающие функцию печени (аланинаминотрансфераза [АЛТ], аспартатаминотрансфераза [АСТ]), проводили по стандартной методике. Определение стадии фиброза печени выполняли на аппарате «FibroScan», EchoSens (Франция). Стадию заболевания оценивали от F0 до F4 по системе METAVIR:

- F0 — менее 6,2 кПа — нет фиброза;
- F1 — 6,2–8,3 кПа — минимальные изменения печени;
- F2 — 8,3–10,8 кПа — умеренные изменения печени;
- F3 — 10,8–14 кПа — выраженные изменения печени;
- F4 — более 14 кПа — цирроз печени.

Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладной программы «MedCalc», Бельгия. Оценка взаимосвязи количественных и (или) качественных признаков производилась с помощью ранговой корреляции по Кендаллу с определением коэффициента ранговой корреляции (τ). Использовалась следующая классификация силы корреляции в зависимости от значения ее коэффициента τ :

- $|\tau| 0,25$ — слабая корреляция;
- $0,25 < |\tau| < 0,75$ — умеренная корреляция;
- $|\tau| \geq 0,75$ — сильная корреляция.

Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате исследования установлено, что среди пациентов с ХГС генотип 1b HCV имел место у 9 (45 %) пациентов, генотип 3 HCV — у 11 (55 %).

При проведении корреляционного анализа на основе критерия Кендалла установлена ассоциация генотипа 3 HCV с более высокими уровнями АЛТ ($\tau = 0,45$; $p = 0,01$), АСТ ($\tau = 0,40$; $p = 0,02$), с более выраженными (F3-F4) стадиями фиброза ($\tau = 0,37$; $p = 0,04$).

Полученные данные согласуются с результатами исследования Р. У. Vochud с соавторами, которые подтверждают, что благоприятный в плане интерферонотерапии генотип 3 HCV определяет не только более высокую активность воспалительного процесса, но и характеризуется более выраженными фиброзными изменениями в печени у пациентов с ХГС [4].

В полиморфизме rs12979860 неблагоприятные варианты генотипа (СТ и ТТ), отвечающие за сниженный ответ на интерферонотерапию, встречались в 76,2 % случаев, а благоприятный генотип (СС) — в 23,8 % случаев. В полиморфизме rs8099917 гена IL28b неблагоприятные варианты генотипа (ТГ и GG) выявлены в 47,6 % случаев, а благоприятный генотип (ТТ) — в 52,4 % случаев.

При проведении корреляционного анализа установлена ассоциация благоприятного генотипа СС в полиморфизме rs12979860 гена IL28B с более высокими уровнями АЛТ ($\tau = -0,30$; $p = 0,04$) и АСТ ($\tau = -0,37$; $p = 0,02$), а также благоприятного генотипа ТТ в полиморфизме rs8099917 гена IL28B с более высокими уровнями АЛТ ($\tau = -0,36$; $p = 0,02$).

Таким образом, благоприятные генотипы полиморфизма гена IL28B в участках rs12979860 и rs8099917 характеризуются более высокой активностью воспалительного процесса.

Данные нашего исследования согласуются с результатами исследования В. Мицуры с соавторами, которые установили, что более высокие значения АЛТ характерны для пациентов с ХГС и благоприятным генотипом СС в полиморфизме rs12979860 по сравнению с соответствующими значениями показателя у пациентов с неблагоприятными генотипами СТ и ТТ данного полиморфизма [5].

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что благоприятный генотип обуславливает появление более эффективного иммунного ответа, что приводит к более частой самостоятельной или вызванной противовирусной терапией элиминации вируса.

Заключение

1. У пациентов с ХГС генотип 1b HCV выявлен в 46,43 % случаев, генотип 3 HCV — в 53,57 % случаев. Установлена ассоциация генотипа 3 HCV с более высокими уровнями АЛТ ($\tau = 0,45$; $p = 0,01$), АСТ ($\tau = 0,40$; $p = 0,02$), а также с более выраженными (F3-F4) стадиями фиброза ($\tau = 0,37$; $p = 0,04$).

2. Установлена ассоциация благоприятного генотипа СС в полиморфизме rs12979860 гена IL28B с более высокими уровнями АЛТ ($\tau = -0,30$; $p = 0,04$), АСТ ($\tau = -0,37$; $p = 0,02$), а также благоприятного генотипа ТТ в полиморфизме rs8099917 гена IL28B с более высокими уровнями АЛТ ($\tau = -0,36$; $p = 0,02$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопаткина, Т. Н. Роль полиморфизмов гена интерлейкина 28В в оценке эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С / Т. Н. Лопаткина, И. С. Кудлинский // *Клин. гепатология*. — 2011. — № 2. — С. 28–38.
2. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge [et. al.] // *Nature*. — 2009. — № 461. — P. 399–401.
3. Влияние генотипа IL28B на ранний и устойчивый вирусологические ответы у ранее не леченных больных хроническим гепатитом С / А. F. Stattermayer [et al.] // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология*. — 2011. — Т. 4. № 3. — <http://health.elsevier.ru/journals>.
4. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C / *Journal of hepatology* [Электронный ресурс]. — 2009. — Режим доступа: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(09\)00386-9/abstract](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(09)00386-9/abstract). — Дата доступа: 24.09.2015.
5. Полиморфизм генов интерлейкина-28В и клиническое значение его выявления у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С / В. М. Мицура [и др.] // *Лабораторная диагностика*. — 2012. — № 2. — 95 с.

УДК 616-002.5:615.356

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛТЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Юденко М. А.¹, Рузанов Д. Ю.¹, Буйневич И. В.¹, Холявкин А. А.², Гопоняко С. В.¹

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

²Учреждение

«Гомельская областная туберкулезная клиническая больница»

г. Гомель, Республика Беларусь

Введение

Лекарственная устойчивость микобактерий (ЛУ-МБТ) — один из существенных факторов, ограничивающих эффективность химиотерапии (ХТ) туберкулеза, и по своей сути является свойством МБТ приспосабливаться к различным условиям внешней среды, в том числе вырабатывать резистентность к противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС).

По данным ВОЗ за 2014 г. распространенность МЛУ-ТБ в мире среди впервые выявленных пациентов составила 3,6 %, среди пациентов, ранее получавших ХТ, — 20,2 %. Случаи заболевания туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) были выявлены в 92 странах. Оценочная доля пациентов ШЛУ-ТБ среди больных МЛУ-ТБ составила 9,6 % (ДИ: 8,1–11 %) [1].

В Республике Беларусь с 1997 г. проводят регулярный мониторинг уровня распространенности МЛУ-ТБ. С 1997 до 2014 гг. уровень заболеваемости МЛУ-ТБ среди впервые выявленных бактериологически подтвержденных случаев вырос с 4,1 до 34,6 %, среди случаев повторного лечения — с 13,1 до 70,8 % соответственно. Это связано как с увеличением числа пациентов с МЛУ-ТБ, так и с улучшением качества лабораторной диагностики и регистрации данных. Уровень ШЛУ-ТБ среди вновь выявленных пациентов составил 1,7 %, среди ранее леченных — 16,5 % [2].

В Гомельской области уровень заболеваемости МЛУ-ТБ в 2014 г. среди впервые выявленных случаев превысил республиканский показатель и составил 40,7 %. Среди ранее леченых пациентов этот показатель составляет 68,5 %.