

Таблица 1 — Клинические и лабораторные показатели течения ВИЧ-инфекции в зависимости от чувствительности к фенилтиомочевине

Клинический показатель	Чувствительные к ФТМ (n = 52)	Нечувствительные к ФТМ (n = 38)
Возраст, лет	26,8 ± 0,9	28 ± 1,1
Асимптомная стадия	36	32
1-я клиническая стадия на момент первичного обследования, чел.	4	1
2-я клиническая стадия на момент первичного обследования, чел.	7	4
3-я клиническая стадия на момент первичного обследования, чел.	3	1
4-я клиническая стадия на момент первичного обследования, чел.	2	—
Половой путь заражения, чел.	20	19
Парентеральный путь заражения, чел.	30	18
Прогрессирование заболевания в течение 4–6 лет, наблюдения с переходом в стадию СПИДа, чел.	17	10 (n = 37)
Развитие иммуносупрессии (CD4 клеток менее 350 в мкл) до 10 лет от момента заражения, чел.	15 (n = 21)	6 (n = 11)
Развитие иммуносупрессии (CD4 клеток менее 350 в мкл) более 10 лет от момента заражения, чел.	3 (n = 21)	5 (n = 11)
Развитие туберкулеза, чел.	12	6
Летальный исход, чел.	7	4

### **Выводы**

При сравнении клинического и иммунологического течения ВИЧ-инфекции у чувствительных и нечувствительных к фенилтиомочевине пациентов не выявлены статистически достоверные различия.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Биология человека / Дж. Харрисон [и др.]; под общ. ред. Харрисон Дж. — М: Мир, 1979.
2. Сухова, А. В. Исследование обонятельной и вкусовой чувствительности у детей Бурятской АССР / А. В. Сухова, Е. В. Перверзева // Вопросы антропологии, вып. 72. — М.: Изд. Московского университета. — 1983.
3. Карпенко, Е. И. Течение и удельный вес острых и хронических вирусных гепатитов у лиц, чувствительных и нечувствительных к фенилтиомочевине / Е. И. Карпенко, А. В. Лобов // Актуальные вопросы медицины: сб. научных трудов ГoГМИ МЗ РБ, вып.3. — Гомель, 2002. — 336с.
4. Острейко, Н. Н. Зависимость экстенсивности энтеробioзной инвазии и содержание <sup>137</sup>Cs от чувствительности к ФТМ у студентов 1 курса ГoГМИ / Н. Н. Острейко, И. В. Кондрашова // Сб. научных трудов. — Гомель: ГoГМИ, 1997. — 125 с.
5. Окороков, А. Н. Диагностика болезней внутренних органов / А. Н. Окороков. — М.: Медицинская литература, 1999. — Т. 1. — 550 с.
6. Практикум по медицинской биологии и общей генетике / О. Я. Бекиш [и др.]. — Витебск: ВГМИ, 1997. — 146 с.

УДК 616.36-002.2+616.36-004

## **ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДВУХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-28В ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С**

**Мицура В. М., Воропаев Е. В., Жаворонок С. В., Осипкина О. В., Терешков Д. В., Романова Е. И.**

**Учреждение образования**

**«Гомельский государственный медицинский университет»**

**Учреждение**

**«Гомельская областная инфекционная клиническая больница»**

**г. Гомель, Республика Беларусь**

**Учреждение образования**

**«Белорусский государственный медицинский университет»**

**г. Минск, Республика Беларусь**

### **Введение**

В большинстве развитых стран стандартом помощи пациентам с хроническим гепатитом С (ХГС) признана комбинированная терапия пегилированным интерфероном аль-

фа и рибавирином (ПЭГ-ИФН+РБВ). Критерием эффективности лечения считается достижение стойкого вирусологического ответа (СВО), т. е. негативный результат обследования на РНК вируса гепатита С (ВГС) спустя 6 мес 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]. Полиморфизм гена интерлейкина 28В (ИЛ-28В) активно изучается в последние годы. Было показано, что единичные нуклеотидные замены (SNP) в гене ИЛ-28В коррелировали с ответом на лечение пациентов препаратами ПЭГ-ИФН+РБВ. Более высокую прогностическую ценность для пациентов с генотипом 1 ВГС имеют следующие SNP гена ИЛ-28В: 39743165T>G (rs8099917) и 39738787C>T (rs12979860) [2, 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 прогностическое значение двух полиморфизмов гена ИЛ-28В для оценки эффективности противовирусной терапии ХГС в зависимости от генотипа ВГС и вида препаратов ИФН.

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

Было обследовано 119 пациентов с ХГС (65 % мужчин, средний возраст 41,1 лет) из г. Гомеля и г. Минска, которые получали препараты ИФН и рибавирин (РБВ) с известным ответом на лечение (СВО). Из них генотип 1 ВГС имели 85 (71,4 %) человек, генотип 2 или 3–34 (28,6 %) человека. Получали стандартный ИФН и РБВ (ИФН+РБВ) 61 пациент, ПЭГ-ИФН+РБВ — 58 пациентов.

Для выявления SNP 39743165T>G (rs8099917) и SNP 39738787C>T (rs12979860) гена ИЛ-28В (классификация NCBI) использовали метод ПЦР-ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). В качестве материала для исследований использовалась ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови. Детекцию продуктов ПЦР проводили с помощью гель-электрофореза, достоверность полученных данных подтверждена с помощью мелтинга (плавления) рестрикционных фрагментов.

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

На терапию ответили 26 из 85 (30,6 %) пациентов с 1 генотипом ВГС и 24 из 34 (70,5 %) пациентов с генотипами ВГС 2/3. На терапию ИФН+РБВ ответили 10 из 43 (23,3 %) пациентов с 1 генотипом ВГС и 12 из 18 (66,7 %) — с генотипами 2/3. В то же время на курс лечения ПЭГ-ИФН+РБВ ответили 16 из 42 (38,1 %) лиц с генотипом 1 ВГС и 12 из 16 (75 %) — лиц с генотипами ВГС 2/3.

Проанализирована частота ответа на противовирусное лечение у пациентов с ХГС с различными аллельными вариантами SNP гена ИЛ-28В и у лиц в зависимости от генотипа ВГС: 1 генотип и 2/3 генотипы (таблица 1).

Таблица 1 — Частота ответа на противовирусное лечение у пациентов с ХГС с различными аллельными вариантами SNP гена ИЛ-28В в зависимости от генотипа ВГС

SNP генов ИЛ-28В (n = 119)	Варианты генотипов	Ответ, % (95 % ДИ) пациенты с генотипом 1 ВГС (n = 85)	Ответ, % (95 % ДИ) пациенты с генотипами 2/3 ВГС (n = 34)
39743165T>G (rs8099917)	TT	17/32 (53,1 %; 36,5–69,1)	16/22 (72,7 %; 51,6–87,1)
	TG	9/46 (19,6 %; 10,4–33,4)	7/11 (63,6 %; 35,2–85,0)
	GG	0/7 (0 %; 0–40,4)	1/1 (100 %; 16,8–100)
39738787C>T (rs12979860)	CC	14/16 (84,6 %; 62,7–97,8)	11/14 (78,6 %; 51,7–93,2)
	CT	12/55 (21,8 %; 12,8–34,5)	11/17 (64,7 %; 41,2–82,8)
	TT	0/14 (0 %; 0–25,2)	2/3 (66,7 %; 20,2–94,4)

Частота ответа на лечение в группе пациентов с 1 генотипом ВГС имела четкую зависимость от аллельных вариантов SNP 39743165T>G. Она была выше у лиц с вариантом ТТ — 53,1 %, ниже — при варианте TG (19,6 %,  $p < 0,05$  в сравнении с вариантом ТТ) и не встречалась у лиц с вариантом GG (0 %). Шанс ответа при варианте ТТ был выше, чем при вариантах TG и GG (ОШ = 5,5; 95 % ДИ 2,0–15,0). Среди пациентов с генотипами 2 или 3 статистически значимых различий не было выявлено (ОШ = 1,3; 95 % ДИ 0,3–5,8).

Аллельные варианты SNP 39738787C>T также отражали эффективность лечения ХГС у лиц с 1 генотипом ВГС. Аллельный вариант СС соответствовал частоте СВО 84,6 %, что в 4 раза выше, чем при гетерозиготном варианте СТ (21,8 %), а при гомозиготном носительстве мутантного аллеля ТТ частота СВО равна 0%. Шанс ответа на лечение при варианте СС намного выше, чем при иных вариантах (ОШ = 26,7; 95 % ДИ 6,1–116,6). Среди пациентов с генотипами 2 или 3 аллельные варианты SNP 39738787C>T видимо не влияли на эффективность противовирусного лечения (ОШ = 1,8; 95 % ДИ 0,4–8,1).

Учитывая, что при генотипах ВГС 2/3 полиморфизмы ИЛ-28В не отражают эффективность лечения, в дальнейшем нами сравнивалась эффективность лечения только пациентов с 1 генотипом ВГС в зависимости от вида применяемой терапии (ИФН+РБВ или ПЭГ-ИФН+РБВ, таблица 2).

Таблица 2 — Эффективность лечения пациентов с 1 генотипом ВГС в зависимости от вида применяемой терапии

SNP генов ИЛ-28В	Варианты генотипов	Ответ, %; 95 % ДИ ИФН+РБВ (n = 43)	Ответ, %; 95 % ДИ ПЭГ-ИФН+РБВ (n = 42)
39743165T>G(rs8099917)	ТТ	8/15 (53,3 %; 30,1–75,2)	9/17 (52,9 %; 31,0–73,8)
	TG	2/22 (9,1 %; 1,3–29,0)	7/24 (29,2 %; 14,7–49,4)
	GG	0/6 (0 %; 0–44,3)	0/1 (0 %; 0–83,3)
39738787C>T (rs12979860)	СС	7/9 (77,8 %; 44,3–94,7)	7/7 (100 %; 59,6–100)
	СТ	3/25 (12,0 %; 3,3–30,8)	9/30 (30,0 %; 16,5–48,0)
	ТТ	0/9 (0 %; 0–34,5)	0/5 (0 %; 0–48,9)

В целом для пациентов с 1 генотипом ВГС терапия ПЭГ-ИФН+РБВ была более результативной (СВО 38,1 %; 25,0–53,2), чем применение ИФН+РБВ (СВО 23,3 %; 13,0–37,9). «Благоприятный» вариант полиморфизма 39743165T>G соответствует частоте СВО более 50 %, даже при использовании «стандартного» ИФН+РБВ. При гетерозиготном варианте TG эффективнее применять схемы на основе ПЭГ-ИФН+РБВ (СВО 29,2 % против 9,1 % в группе ИФН+РБВ). Шанс ответа на лечение был выше у пациентов с 1 генотипом ВГС и вариантом ТТ при использовании схемы ИФН+РБВ (ОШ=12,0; 95 % ДИ 2,4–61,1) и у пациентов, получавших ПЭГ-ИФН+РБВ, хотя у них он не достигал статистической значимости (ОШ= 2,9; 95 % ДИ 0,8–10,5).

Полиморфизм 39738787C>T также четко отражал результативность противовирусного лечения, причем значения СВО были выше у лиц, получавших ПЭГ-ИФН+РБВ. Максимальная эффективность схем терапии соответствовала аллельному варианту СС (77,8 % для схемы ИФН+РБВ и 100 % для схемы ПЭГ-ИФН+РБВ), при гетерозиготном варианте СТ — частота СВО в 3,3–6,5 раз ниже (12 и 30 % соответственно). Шанс ответа на терапию был значительно выше у лиц с вариантом СС по сравнению с иными вариантами: как для схемы ИФН+РБВ (ОШ=27,0; 95 % ДИ 4,4–164,6), так и для схемы ПЭГ-ИФН+РБВ (ОШ = 41,8; 95 % ДИ 2,2–805,2).

Была проанализирована эффективность терапии при сочетании различных аллельных вариантов SNP 39743165T>G и SNP 39738787C>T у лиц с 1 генотипом ВГС. Наилучшие результаты лечения (СВО 87,5 %; 62,7–97,8) соответствовали сочетанию «благоприятных» вариантов ТТ и СС, соответственно. При сочетании гетерозиготных вариантов (TG и СТ) СВО составил 22,5 % (95 % ДИ 12,1–37,7). Сочетание ТТ (SNP 39743165T>G) и СТ (SNP 39738787C>T) приводит к СВО в 23,1 % случаев (95 % ДИ

7,5–50,9). Остальные варианты (соответственно ТТ+ТТ, ТГ+ТТ, GG+СТ, GG+ТТ) были малочисленны, СВО не был достигнут ни у одного из 14 пациентов.

#### **Заключение**

В результате работы установлено прогностическое значение полиморфизмов гена ИЛ-28В: SNP 39743165Т>G (rs8099917) и SNP 39738787С>Т (rs12979860) для пациентов с 1 генотипом ВГС. Обследование на эти два SNP гена ИЛ-28В можно рекомендовать перед началом лечения всем пациентам с генотипом 1 ВГС для прогноза ответа на лечение. Для лиц с генотипами 2 или 3 прогностическое значение данных полиморфизмов не установлено. У пациентов с 1 генотипом ВГС данные полиморфизмы эффективно прогнозируют ответ на терапию как для схемы ИФН+РБВ, так и для схемы ПЭГ-ИФН+РБВ. Поэтому при невозможности использования схем с ПЭГ-ИФН+РБВ у лиц с «благоприятными» аллельными вариантами полиморфизмов можно прогнозировать высокую эффективность лечения и «стандартными» интерферонами.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 55. — P. 245–264.
2. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge [et al.] // Nature. — 2009. — Vol. 461. — P. 399–401.
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. Slev, P. Host genomics and HCV personalized medicine / P. Slev // Ann. Clin. Lab. Sci. — 2012. — Vol. 42, №4. — P. 363–369.
5. Влияние генетических полиморфизмов гена IL28B на эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С стандартным интерфероном- $\alpha$  / А. В. Лапшин [и др.] // Росс. журн. гастроэнтерол. — 2013. — Т.2, №1. — С.23–29.

**УДК:616.12-005.04:616.379-008.64-073.97-71**

### **ВОЗМОЖНОСТИ СПЕКЛ-ТРЕКИНГ ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ГЛОБАЛЬНОЙ СОКРАТИМОСТИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И СОЧЕТАНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

*Науменко Е. П., Коротаев А. В., Кононова О. Н.*

**Государственное учреждение**

**«Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»**

**Учреждение образования**

**«Гомельский государственный медицинский университет»**

**г. Гомель, Республика Беларусь**

Проблема поражений сердца при сахарном диабете (СД) остается актуальной, так как основной причиной нетрудоспособности и смертности у больных СД остается ишемическая болезнь сердца (ИБС) и другие сердечно-сосудистые осложнения. В этой связи внедрение новых неинвазивных методов исследования в диагностику ранних структурно-функциональных изменений сердца у пациентов с СД 2 типа и ИБС чрезвычайно актуально для назначения своевременных лечебных и профилактических мероприятий [1, 2].

В настоящее время в нашей стране для неинвазивной оценки глобальной сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ) наиболее доступной и в связи с этим наиболее часто используемой методикой является эхокардиография (ЭхоКГ). В то же время практически все руководства отмечают главный недостаток метода — субъективный характер, а также большую меж- и внутриисследовательскую вариабельность результатов [3].

Одной из новых альтернативных технологий исследования является методика вычисления глобальной деформации миокарда методом спекл-трекинг эхокардиографии (СТ ЭхоКГ) по двумерному изображению сердца. Оценка продольной глобальной систолической деформации (ПГСД) миокарда методом СТ ЭхоКГ дает возможность количественно определить глобальную систолическую дисфункцию, которая вызвана ишемией миокарда [4].