

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК [616.36-002.12:578.891]-085

И.Г. БАКУЛИН, А.А. ВАРЛАМИЧЕВАМосковский клинический научно-практический центр ЦНИИ гастроэнтерологии
Департамента здравоохранения г. Москвы, 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Прогностическое значение полиморфизма инозинтрифосфатазы при терапии хронического гепатита С

Бакулин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом гепатологии, тел. +7-925-518-65-38, e-mail: igbakulin@yandex.ru**Варламичева Анна Андреевна** — младший научный сотрудник отделения хронических заболеваний печени № 1, тел. +7-916-298-52-86, e-mail: annvarl@mail.ru

Обзор посвящен обсуждению влияния полиморфизма инозинтрифосфатазы (ИТРА) на развитие одного из наиболее частых нежелательных явлений (НЯ) противовирусной терапии (ПВТ) — рибавирин (RBV)-индуцированной анемии и достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С. Основная проблема при развитии RBV-индуцированной анемии заключается в необходимости модификации дозы, что может привести к снижению эффективности терапии и повышению вероятности рецидива. В клинической практике важно уметь прогнозировать тяжелую анемию и следовать алгоритмам лечебных и профилактических мероприятий в группе риска.

Ключевые слова: рибавирин, анемия, противовирусная терапия, SNP, ИТРА, инозинтрифосфатаза.

I.G. BAKULIN, A.A. VARLAMICHEVACentral Scientific Research Institute of Gastroenterology of Moscow Clinical Scientific Center,
86 shosse Entuziastov, 86, Moscow, Russian Federation, 111123

Predictive value of inosinotriphosphatase polymorphism in the treatment of chronic hepatitis C

Bakulin I.G. — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Hepatology, tel. +7-925-518-65-38, e-mail: igbakulin@yandex.ru**Varlamicheva A.A.** — Junior Researcher of the Department of Chronic Liver Disease № 1, tel. +7-916-298-52-86, e-mail: annvarl@mail.ru

The report given is devoted to the discussion of the inosine triphosphatase (ITPA) gene effect on the development of the most common adverse event (AE), namely the ribavirin (RBV) - induced anemia during the antiviral therapy as well as to the problem how to achieve a stable viral response (SVR) in patients with hepatitis C virus. The main problem under the RBV development is the necessity to modify the dose, which may result in reduction of therapy efficacy and the increase of the recurrence rate. From the point of view of medical practice it is extremely important forecast and prevent bad anemia as well as to follow carefully the treatment management strategy in the risk group patients.

Key words: ribavirin, anemia, antiviral therapy, SNP, ITPA, inosinetriphosphatase.

Введение

В последние годы широко обсуждаются вопросы взаимосвязи генетики и хронической HCV-инфекции, в свете чего активно исследуется генетический аппарат как микро-, так и макроорганизма. В сфере интересов оказалось выявление генетической предрасположенности макроорганизма к одному из фенотипических проявлений HCV-инфекции. По мнению некоторых авторов [1], возможно выде-

ление трех фенотипов при HCV-инфекции, а именно: спонтанная элиминация вируса, хроническая вирусная инфекция, устойчивый вирусологический ответ (УВО) в результате проведения противовирусной терапии (ПВТ). Вариант фенотипического проявления в своей основе имеет ряд факторов, преобладающим среди которых является генетический. Данный обзор освещает научные публикации периода 2006-2013 гг., отвечающие параметрам по-

иска по связи генетических факторов макроорганизма и хронического гепатита HCV-этиологии.

В течение последних 15 лет появились результаты масштабных клинических исследований (КИ), изучающих значение генетических факторов, которые играют роль при спонтанной элиминации вируса, прогрессировании фиброза, а также в достижении УВО. Подтверждено влияние индивидуальных генетических особенностей, подчеркивающих различия в естественной устойчивости или восприимчивости к конкретным микроорганизмам, также изучены фенотипические проявления в ответ на фармакологическое воздействие [2].

Результаты КИ последних лет ориентируют руководствоваться генетическими маркерами как более строгими предикторами УВО по сравнению с генотипом вируса, вирусной нагрузкой, степенью фиброза. Этим и поддерживается рост интереса гепатологов и инфекционистов во всем мире к генетическим факторам, влияющим на течение HCV-инфекции. В данном обзоре мы проанализировали доступные работы о влиянии одного из таких маркеров, а именно полиморфизма инозитрифосфатазы (inosine triphosphatase) на изменения лабораторных показателей и достижение УВО при инфицировании вирусом гепатита С, сопоставляя группы с разными подтипами, с различной степенью фиброза, наличием цирроза печени (ЦП) и при разных терапевтических схемах лечения.

Цель данного обзора — проанализировать клиническое и практическое значение полиморфизма ITPA rs1127354 и rs7270101 у пациентов ХГС в интересах повышения эффективности лечебных и профилактических мероприятий.

Материалы и методы

Для данной статьи использована литература по искомым системам по открытым ресурсам: MedLine (PubMed), MedScape, Read by QxMD. Публикации по наличию ключевых слов «ITPA», «inosine triphosphatase» и их сочетаний с «HCV», «Hepatitis C», «SVR», «IL28B», «fibrosis» соответствуют периоду 2010-2013 годов, включая статьи, освещающие историю интереса к ITPA с 2006 года.

Обоснование индивидуального подхода при проведении противовирусной терапии

Комбинация препаратов пегилированного интерферона-α (ПЭГ-ИФНα) и RBV является одобренным и зарекомендовавшим себя эффективным стандартом ПВТ у больных ХГС. Ведущим вопросом при проведении ПВТ является прогнозирование УВО. Разработано множество моделей, определяющих вероятность УВО по фенотипическим признакам и лабораторно-инструментальным данным

пациента. Хорошо известными и давно внедренными в практику являются: полиморфизм ИЛ-28В ($p < 0.001$), низкая вирусная нагрузка — менее 400 000МЕ/мл ($p < 0.001$), степень фиброза $\leq F2$ по METAVIR ($p < 0.001-0.003$), наличие быстрого вирусологического ответа (БВО, т.е. РНК HCV (-) после 4 недель ПВТ) ($p < 0.001$), наличие раннего вирусологического ответа (РВО т.е. РНК HCV (-) после 12 недель ПВТ) ($p < 0.001$) [2]. Интерес к результатам работ последних лет связан с открытием новых строгих генетических маркеров.

Наибольший интерес уже не первый год прикован к однонуклеотидным полиморфизмам (Single nucleotide polymorphism, SNP) — отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид (A, T, G или C) в геноме у представителей одного вида или между гомологичными участками гомологичных хромосом индивида.

Полногеномные исследования (Genome-wide association studies, GWAS) показали достоверную корреляцию между SNP области ИЛ-28В и частотой достижения элиминации вируса как спонтанно, так и при проведении стандартной или тройной ПВТ. Наиболее продуктивным оказалось исследование ассоциаций геномных вариант с фенотипическими признаками перспектив достижения УВО у пациентов с СС-генотипом rs12979860. В данном полногеномном исследовании достигнута цель в виде определения четкого клинического применения полиморфизма ИЛ-28В, в настоящее время роль которого в определении прогноза УВО оценивается с чувствительностью 65-78% и специфичностью 70-78%.

Достижением последних лет является использование другого SNP, полиморфизма двух генов rs1127354 и rs7270101, вариации которых обуславливают недостаток инозинтрифосфатазы (ИТРаза). В соответствии с принятой номенклатурой (The HUGO Gene Nomenclature Committee, HGNC) кодирующая данный фермент область носит аббревиатуру ITPA. Генетические варианты, кодирующие количество и/или активность ИТРаза, расположены в области 20-й хромосомы (20p13). Интерес к данному полиморфизму вырос в результате исследования GWAS, уточнившего достоверную строгую связь участка, кодирующего дефицит ИТРаза и тяжесть анемии на фоне проведения ПВТ.

Для клинициста выявление и коррекция гематологических НЯ при проведении ПВТ остается вопросом актуальным и объективно сложным. Наиболее распространенным среди гематологических НЯ является RBV-индуцированная анемия и, в первую очередь, при применении ингибиторов протеаз (ИП) 1 поколения (телапревир, боцепревир) (табл. 1) [3-8].

Таблица 1.
Частота развития анемии на фоне ПВТ

	Стандартная	Боцепревир	Телапревир	Софосбувир	Асунапревир	АВТ-450
Серьезные НЯ	5-9%	10-14%	9-12%	<2%	3%	0
Прекращение ПВТ из-за НЯ	2-16%	8-16%	10-18%	<2%	0-3%	0
Анемия	15-29%	43-49%	30-39%	0-44%	<20%	17%



В настоящее время все схемы ПБТ, в том числе и разрабатываемые одним из своих компонентов содержат рибавирин. Рибавирин (1-*b*-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide, RBV) — синтетический антиметаболит нуклеозидов, нарушающий репликацию вирусной РНК путем образования мутантной комплементарной пары с заменой аденина или гуанина в вирусной РНК. В практике монотерапии RBV не нашла широкого применения в виду малой противовирусной активности против HCV-инфекции, тогда как эффективность терапии значительно увеличилась (в среднем до 56%) с применением комбинации RBV и ПЭГ-ИНФ α [9, 10]. К особенностям применения RBV относится обратимая гемолитическая анемия, которая в некоторых случаях обуславливает непереносимость терапии. По данным регистрационного исследования, RBV, назначенный в дозе по массе тела (стандартная доза в среднем составляет 1000-1200 мг/сут.), является причиной гемолитической анемии в среднем в 13% случаях, а общее снижение Hb наблюдается более чем у 50% пациентов [11]. Наибольшая частота снижения Hb и более выраженная степень снижения наблюдается в ранние сроки терапии (2-4-я недели), что требует тщательного мониторинга лабораторных показателей пациента в эти сроки, в связи с чем пристального внимания требует сопутствующая сердечно-сосудистая патология в виду возрастающего риска ее обострения или манифестации. Клиническая картина анемии имеет широкий спектр проявлений от астенического синдрома до острого коронарного синдрома. Таким образом, анемия средней и тяжелой степени сопровождается снижением качества жизни и трудоспособности, и более того, может стать причиной прерывания терапии или снижения приверженности к лечению. При анализе большого числа пациентов, получавших ПБТ, выявлена прямая зависимость между анемией и прерыванием терапии [12, 13].

Основная проблема при развитии анемии заключается в необходимости модификации дозы, что может привести к снижению эффективности терапии и повышению вероятности рецидива [13-16]. Механизм возникновения RBV-индуцированной анемии по-прежнему до конца не известен, но предполагается, что накопление активной формы RBV в эритроцитах ингибирует внутриклеточный энергетический метаболизм, что обеспечивает оксидативное повреждение мембран и ускоряет внесосудистое разрушение эритроцитов [14-17].

Таким образом, актуальным представляется изучение и выявление эффективных генетических предикторов гематологических НЯ, а именно анемии. Это и привлекает внимание практикующих врачей к результатам исследования GWAS. Полногеномное исследование определило SNP в область короткого плеча 20-й хромосомы, полиморфизм которой строго ассоциирован с тяжестью гемолитической RBV-индуцированной анемии и необходимостью коррекции дозы RBV при ПБТ.

Практически значимым является применение на практике определения полиморфизма ITPA до начала проведения ПБТ с применением RBV с целью выявления пациентов с неблагоприятным генотипом, в ходе терапии у которых может потребоваться коррекция дозы RBV и/или применение эритропоэтина (ЭПО), или гемотрансфузии. Кроме того, имеются данные о влиянии полиморфизма ITPA на УВО, что послужило основанием для проведения исследований в ряде стран в популяциях, различных по

этническому признаку. В свете изучения течения HCV-инфекции, по-прежнему, уделяется большое значение определяющим УВО факторам и их генетическому адресу. Помимо научной, клинической задачи также остро стоит и экономический вопрос при выборе адекватной схемы ПБТ и методов коррекции НЯ, особенно у пациентов циррозом печени (ЦП).

История вопроса

Пристальным вниманием полиморфизм генов ITPA обязан феномену гемолитической анемии на фоне применения азатиоприна. История изучения инозинтрифосфатазы (инозинтрифосфат пирофосфогидролаза, ITPазы) относится к 2006 г., когда была четко отражена связь активности данного фермента и полиморфизма и кодирующей его области [18]. Инозинтрифосфатаза (инозинтрифосфат гидролаза, локализованная в цитоплазме, представлен во многих клетках и тканях (эритроциты, лейкоциты, миокард, ткань печени, половых и эндокринных желез, головном мозге). Была установлена взаимосвязь тяжести анемии с активностью ITPазы в ходе терапии препаратами группы тиопуринов.

RBV-ассоциированная анемия является частным случаем патологического процесса — лекарственной гемолитической анемии. Таким образом, наличие данных о связи тяжести анемии с количеством и/или активностью ITPазы указывает на необходимость учитывать этот факт, как и другие исходные данные пациента перед назначением схемы ПБТ, что в дальнейшем может определять алгоритм мероприятий по коррекции НЯ.

Полиморфизм ITPA и дефицит ITPазы

В соответствии с GWAS выделены основные генетические варианты ITPA: гомозиготный по мажорным аллелям — «дикий тип» (rs1127354 C/C, rs7270101 A/A), гетерозиготный (rs1127354 C/A, rs7270101 A/C) и рецессивный — гомозиготный по минорным аллелям (rs1127354 A/A, rs7270101 C/C). «Дикий тип» (rs1127354 C/C, rs7270101 A/A) фенотипически реализовался в ассоциации с более выраженной RBV-индуцированной анемией в ранней фазе начала терапии. Снижение гемоглобина (Hb) отмечено во всех исследуемых группах, но достоверно большее снижение выявлено при гомозиготном варианте мажорных аллелей.

Генетическая предрасположенность к снижению активности и дефициту ITPазы отражена в исследовании Thompson A.J. и соавт. (2010) [19]. Результаты GWAS показали, что аллель «дикого типа» (нуклеотидная последовательность, обеспечивающая полноценное функционирование гена) rs1127354 C/C в сочетании с аллелью дикого типа rs7270101 A/A фенотипически проявляется высоким уровнем активности ITPазы, тогда как ее сочетание с гетерозиготными вариантами дает снижение до 60 и 30%, а с рецессивной аллелью и вовсе снижает ее активность до 5%. Выявленные комбинации позволили авторам сформулировать гипотезу о различных вариантах полиморфизма генов rs1127354 и rs7270101 и их влиянии на активность ITPазы (табл. 2). Так, 100% активность ITPазы условно принята за отсутствие ее дефицита (-); снижение активности до 60% и 30% — наличие умеренного дефицита — (+), (++) соответственно; снижение активности более 10% расценено авторами как истинный дефицит ITPазы (+++), что подтверждено различиями в сывороточной концентрации. Более подробно влияние генотипа на концентрацию ITPазы, этапы и методы ее определения описаны у Shipkova M. [18].

Таблица 2.**Связь полиморфизма генов ITPA rs1127354 и rs7270101 и недостаточности ITPазы**

rs1127354	rs7270101	Активность ITPазы	Дефицит ITPазы
Дикий тип (C/C)	Дикий тип (A/A)	100%	(-)
Дикий тип (C/C)	Гетерозигота (A/C)	60%	(+)
Гетерозигота (C/A)	Дикий тип (A/A)	30%	(++)
Дикий тип (C/C)	Гомозигота (C/C)	30%	(++)
Гетерозигота (C/A)	Гетерозигота (A/C)	10%	(+++)
Гомозигота (A/A)	Дикий тип (A/A)	<5%	(+++)

Таблица 3.**Распространенность аллелей ITPA rs1127354 и rs7270101 среди пациентов ХГС в зависимости от расовой принадлежности**

Автор	rs1127354			rs7270101		
	CC	CA	AA	AA	AC	CC
А.Д. Thompson и соавт. [19]. Белая раса (n=167)	85%	15%	0	79,6%	19,2%	1,2%
Афроамериканцы (n=137)	89%	11%	0	86,1%	13,9%	0
Т. Miyamura и соавт. [20] Азиатская раса (n=97)	76,3%	23,7%		-	-	-
А. Tsubota и соавт. [21] Азиатская раса (n=561)	76,8%	20,3%	2,9%	-	-	-

Важным вопросом является оценка распространенности генетических вариантов ITPA среди HCV-инфицированных лиц в ряде стран. В табл. 3 отображена встречаемость аллелей ITPA rs1127354 и rs7270101 и прогнозируемый дефицит ITPазы среди пациентов ХГС. Анализируя полученные результаты, можно утверждать, что, в общем, в популяциях европеоидов, афроамериканцев и азиатов преобладает «дикий тип» (85, 89 и 76,3-76,8% соответственно), при этом встречаемость рецессивных аллелей значительно различается [19-21].

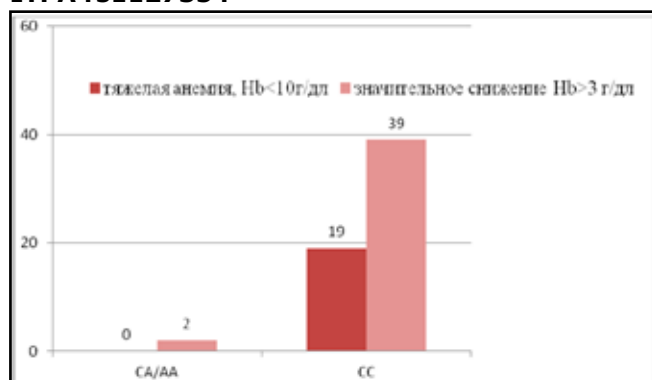
Полиморфизм ITPA и уровень Hb

При обследовании пациентов с хроническим гепатитом HCV-этиологии с генотипом 1 на фоне проведения стандартной ПВТ [4] выделены функциональные варианты по наличию дефицита ITPазы (-/+ / ++). Полиморфизм ITPA rs1127354 и rs7270101 коррелировал с тяжестью анемии как на неделе 4 ПВТ ($p=3,1 \cdot 10^{-13}$ и $1,3 \cdot 10^{-3}$ соответственно), так и на протяжении всего периода ПВТ (48 недель).

Минорные аллели любого из вариантов ITPA расценены как фактор «защиты» против снижения Hb. У пациентов с недостаточностью ITPазы определялось меньшее снижение уровня Hb и, как следствие, с меньшей частотой требовалась коррекция дозы RBV ($p=0,0037$).

В исследовании А. Tsubota и соавт. (2012), показана достоверная разница между частотой тяжелой анемии (Hb<10г/дл) и значительным снижением Hb (более 3г/дл) при ITPA rs1127354 CC генотипом и не CC (rs1127354 CA/AA). При ITPA rs1127354 CC тяжелая анемия развивалась в 19% случаев, снижение Hb развивалось в 39%; в то же время у пациентов не CC-генотипа — 0 и 2% соответственно

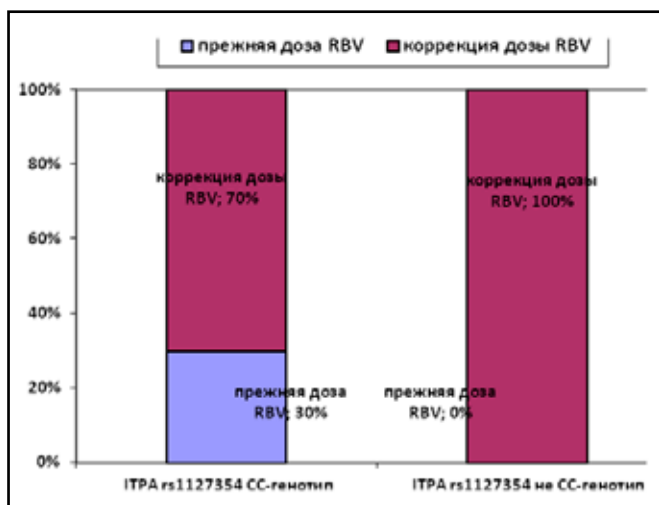
(рис. 1) [21], что подтвердило достоверную зависимость развития анемии от полиморфизма ITPA.

Рисунок 1.**Зависимость частоты тяжелой анемии и значительного снижения Hb от полиморфизма ITPA rs1127354**

Японскими исследователями на основании ранее предложенной гипотезы были изучены сроки, в которые полиморфизм генов ITPA rs1127354 реализует свое влияние на развитие анемии. При анализе полученных данных определено, что на фоне проведения стандартной ПВТ мажорные аллели ITPA rs1127354 лежат в основе более выраженной RBV-индуцированной анемии на всем протяжении лечения. Но наибольший интерес представляет достоверная разница снижения Hb при мажорных аллелях по сравнению с минорными на 2-4-й неделях ПВТ, что позволяет достоверно прогнозировать тяжесть RBV-индуцированной анемии в ранней фазе начала стандартной терапии [20].

Основываясь на результатах проведенных исследований, полиморфизм ITPA представляет как достоверный прогностический маркер коррекции дозы RBV ($p=0.0071$), при этом связь с необходимостью изменения дозы ПЭГ-ИНФа не подтверждена (рис. 2) [20].

Рисунок 2.
Зависимость частоты коррекции дозы RBV от полиморфизма ITPA rs1127354 на неделе 4 ($p=0.0071$)



В ряде работ показано, что влияние полиморфизма ITPA rs1127354 и rs7270101 сохраняется при ХГС с 6-м генотипом ($p=0.05$) [22] и у пациентов со 2-м и 3-м генотипами ($p=0.04$) [23].

У пациентов ЦП подобная взаимосвязь описана в исследовании V. DiMarco с соавторами [24] на примере компенсированного ЦП без варикозного расширения вен пищевода (ВРВП). Было показано, что на фоне стандартной терапии ITPA варианты, ассоциированные с более высокой активностью ITPазы, выявлены в группах снижения Hb более чем на 3 г/дл в течение первых 4 недель и в группах при снижении Hb ниже 10 г/дл в ходе всего курса терапии.

До эпохи появления ИП развитие анемии ассоциировали с большей частотой УВО, и данная тенденция справедлива для некоторых ИП. В рандомизированном КИ IDEAL при проспективной оценке эффективности комбинации RBV с ПЭГ-ИНФа2а или ПЭГ-ИНФа2b у пациентов ХГС с 1 генотипом выявлено, что снижение дозы RBV связано с увеличением УВО по сравнению с пациентами, чей уровень Hb оставался более 10 г/дл и дозу RBV не уменьшали (48,8% против 36,7 соответственно; $p<0,01$) [4]. Исследователями факт анемии был расценен как фармакодинамический маркер увеличенной экспозиции RBV, и соответственно, большей его эффективности. Аналогичный эффект описан в исследовании Sulkowski M.S. и соавт. (2010), в котором при ретроспективном анализе результатов больших мультицентровых исследований выявлено, что частота УВО коррелировала со снижением уровня Hb: уровень снижения более 3г/дл от исходного соответствовал частоте УВО в 43,7% случаях; тогда как у пациентов со снижением уровня Hb менее 3 г/дл — только в 29,9% случаев ($p<0,001$) [25].

С наступлением эры прямых противовирусных агентов интерес к анемии на фоне проводимой терапии усилился по причине увеличения частоты данного НЯ. Применительно к тройной терапии сле-

дует указать на регистрационные исследования боцепревира и телапревира, по данным которых принята модифицированная классификация анемии по степени тяжести [5-8, 12, 26, 27]: Grade 0 — Hb>11 г/дл; Grade 1 — Hb 9,5-11 г/дл; Grade 2 — Hb 8,0-9,5 г/дл; Grade 3 — Hb 6,5-8,0 г/дл; Grade 4 — уровень Hb<6,5 г/дл.

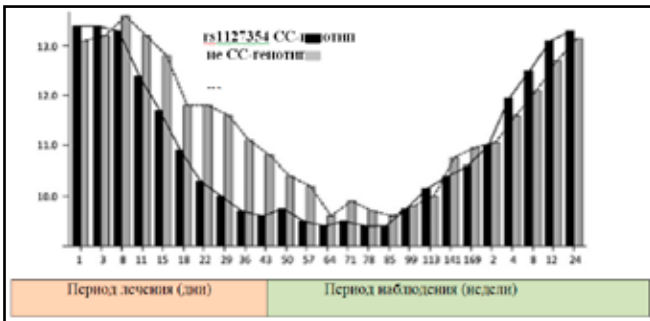
По сравнению со стандартной терапией анемия у ранее нелеченных пациентов встречается в среднем на 20% чаще на фоне тройной терапии [5, 7]. У «нон-респондеров» на фоне проведения тройной терапии анемии встречается на 15% чаще при применении телапревира и на 23-26% при применении боцепревира по сравнению с комбинации ПЭГ-ИНФа и RBV [6, 8]. Отличительными особенностями анемии при тройной терапии можно считать стремительность развития (2-4-я неделя) и тяжесть, тогда как на фоне стандартной терапии анемия имеет постепенное развитие и, как правило, определяется в период с 4-й по 12-ю неделю. На практике данное положение осложняется тем, что у пациентов с выраженным фиброзом (или ЦП) коррекция тяжелой анемии сопряжена с трудностями или малоэффективна на фоне тройной терапии. Приводятся данные, что у пациентов с более продвинутой стадией заболевания тяжелая анемия встречается чаще, носит плохо корригируемый характер и ответ на применения ЭПО существенно снижен, особенно на фоне тройной ПВТ [12]. И как результат, данные пациенты должны изначально рассматриваться как кандидаты на гемотрансфузию, что подтверждено в исследовании CUPIC: у пациентов с ЦП анемия была диагностирована в 52% при применении боцепревира и в 55% — телапревира, более того гемотрансфузия была необходима в 6 и 18% случаев соответственно [28].

Как сказано выше, для стандартной терапии возможно использовать снижение Hb как предиктор УВО. И что касается тройной терапии, то схожие результаты были описаны при ретроспективном анализе исследований SPRINT-2 и RESPOND-2 [29]. При анализе полученных данные, что у ранее нелеченных пациентов анемия (Hb<10 г/дл) в группе применения боцепревира выявлена в 50% случаев и в 30% в контрольной группе получавших стандартную терапию. Среди «нон-респондеров» частота анемии на фоне применения боцепревира составила 49% против 25% применения стандартной терапии. В обеих группах частота УВО отмечалась чаще у пациентов с анемией; эта тенденция сохранялась и на фоне приема боцепревира, и на фоне стандартной терапии. При снижении Hb ниже 10 г/дл частота УВО составила 73-76%, тогда как в группе сравнения — 25-26%, что позволило вновь рассматривать анемию как маркер эффективности как применения RBV, так и терапии в целом. Следует указать, что результаты КИ фазы III (REALIZE, ADVANCE, ILLUMINATE) с применением телапревира не показали достоверной связи между развитием анемии и УВО [29, 31]. Но при этом большинство пациентов, включенных в исследования, были с минимальной степенью фиброза, белой расы, европеоидами и имели сравнительно небольшой ИМТ в отличие от пациентов реальной практики [12, 32]. Таким образом, достоверность этих суждений применительно к общей популяции будет определена в будущем.

Механизм анемии на фоне применения трех препаратов, очевидно, несколько сложнее, но доля влияния RBV в развитии анемии остается безуслов-

ной [12, 33]. В связи с этим для развития анемии при тройной терапии сохраняются те же взаимосвязи, в том числе возможность и необходимость коррекции дозы RBV у пациентов с неблагоприятным вариантом ИТРА (рис. 3) [34].

Рисунок 3.
Полиморфизм ИТРА rs1127354 и снижение Hb на фоне тройной терапии



Снижение Hb отмечено во всех исследуемых группах, но достоверно большее — при гомозиготном варианте мажорных аллелей (rs1127354 CC). При этом в данной группе в более раннем периоде потребовалась коррекция дозы RBV.

По причине того, что опубликованные исследования подтверждают взаимосвязь выраженности гемолитической анемии на фоне как стандартной, так и тройной терапии, встает вопрос о взаимно отягчающем действии RBV и ПЭГ-ИНФа и/или ИП. Для исключения супрессии костномозгового кроветворения и угнетения факторов роста (ПЭГ-ИНФа +/- ПИ) проведено исследование по применению RBV в качестве монотерапии, что доказало его влияние как основного этиологического фактора снижения уровня Hb и подтвердило непосредственную зависимость тяжести анемии от полиморфизма ИТРА [35, 36]. Пациентам проведена монотерапия RBV в дозе, соответствующей массе тела в течение 4 недель. В группах пациенты были сопоставимы по уровню Hb, уровню сывороточного эритропоэтина (ЭПО) и тромбопоэтина (ТПО). Было выявлено существенное снижение уровня Hb в основной группе от исходного уровня ($p=0.003$) и разница между уровнем Hb также достоверно различалась, отражая большее снижение Hb у пациентов CC ИТРА rs1127354 против CA/AA ИТРА rs1127354 ($p=0.002$). Данный факт подтверждает предположение о том, что основным фактором развития анемии является RBV и свидетельствует о том, что гомозиготность по мажорным аллелям rs1127354 генетически детерминирует предрасположенность к развитию анемии непосредственно на фоне применения RBV.

Итак, основным вопросом в практической работе является необходимость снижения дозы RBV и оценка влияния применяемой коррекции на эффективность терапии. Среди пациентов, у которых в ходе терапии выявлен «нулевой» вирусологический ответ и пациентов с рецидивом, коррекция дозы RBV и/или ПЭГ-ИНФа была применена в 100 и 80% случаев соответственно ($p=0,036$) [20]. В сравнении с пациентами, достигшими УВО, наблюдалась большая суммарная доза RBV и/или ПЭГ-ИНФа ($p<0,001$); соответственно, у пациентов с рецидивом доза RBV в течение терапии была достоверно ниже ($p<0,001$) [24].

В клинической практике является важным умение прогнозировать тяжелую анемию и разработка ал-

горитмов лечебных и профилактических мероприятий в группе риска. Опираясь на результаты проведенных исследований [21], разработана модель предрасполагающих факторов значительного снижения Hb на фоне стандартной ПВТ (табл. 4).

Таблица 4.
Модель предикторов RBV-ассоциированной анемии

	Достоверность
Возраст	0,110
Пол	0,0163
Вес	$5,18 \cdot 10^{-3}$
ИМТ	$5,93 \cdot 10^{-3}$
Рост	0,153
Площадь поверхности тела	0,0139
АЛТ	0,114
ГГТ	0,118
Альбумин	$6,88 \cdot 10^{-3}$
Креатинин	4,71-104
Лейкоциты	0,147
Hb	$7,75 \cdot 10^{-8}$
Тромбоциты	0,558
СКФ	$5,69 \cdot 10^{-4}$
Степень фиброза	0,641
Индекс гистологической активности	0,570
rs1127354 CC vs. CA/AA	$8,04 \cdot 10^{-10}$
Доза RBV	0,419
ПЭГ-ИНФа2a vs. 2b	0,360
Вирусная нагрузка	0,355

На основании анализа данных выявлено три независимых показателя: исходный уровень Hb ($P=1.29 \cdot 10^{-9}$), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ($P=6.46 \cdot 10^{-4}$), полиморфизм ИТРА ($P=1.60 \cdot 10^{-7}$). Эти три независимых показателя стоит рассматривать как критерии предрасположенности к тяжелой анемии и учитывать перед назначением ПВТ. К тому же стоит отметить, что по своим статистическим характеристикам данные маркеры сопоставимы с уже догматическими степенью фиброза и полиморфизмом ИЛ-28В для определения УВО.

Японскими исследователями подтверждено влияние данных предикторов и при применении тройной терапией с теллапревиром [37]. Снижение Hb при rs1127354 CC-генотипе достоверно больше, чем при CA/AA на 2-й неделе ($p=0.001$) и на 4-й неделе ($p=0.001$), что также имело сопоставимую разницу на период конца лечения ($p=0.01$). Поводя общие итоги, можно указать, что факторами риска

Таблица 5.
Зависимость частоты УВО от дефицита ИТРазы

Автор	Предполагаемый дефицит ИТРазы и частота УВО			
	(-)	(+)	(++)	(+++)
A.J. Thompson и соавт. [19]. Пациенты белой расы (n=167)	54%	65%	42%	0
Афроамериканцы (n=137)	27%	26%	27%	0
Di Marco и соавт. [24] Пациенты белой расы с циррозом печени (n=233)	62,6%	18,7%	18,7%	

снижения Hb ниже 11 г/дл авторами подтверждены такие показатели, как женский пол, возраст старше 50 лет, CC rs1127354. Доза RBV в течение 12 недель была достоверно ниже при CC чем при CA/AA генотипе rs1127354 ($p=0.039$), но общая доза RBV в этом исследовании не имела достоверной разницы ($p=0.53$). Основным новшеством явилось впервые выявленное влияние полиморфизма ИТРА на уровень Hb на протяжении всех 12 недель применения теллапревира. И вновь предложена гипотеза, что тщательное мониторирование анемии и оперативная коррекция дозы RBV, будет вести к увеличению частоты УВО в группе CC генотипа.

Модель предикторов разработана и достоверно эффективна в азиатской популяции, что указывает на необходимость исследования указанных взаимосвязей для белой расы с целью создания алгоритмов ведения пациентов с неблагоприятными факторами развития тяжелой RBV-индуцированной анемией на фоне стандартной и тройной ПВТ.

Интересным к рассмотрению является тот факт, что в условиях разницы активности ИТРазы, тяжести анемии и разницы снижения уровня Hb сывороточная концентрация RBV независима от полиморфизма ИТРА rs1127354 и rs7270101 [33]. Если можно однозначно судить о функциональных вариантах ИТРА, в частных случаях играющих роль защиты против RBV-индуцированной анемии, то сама по себе концентрация RBV не поддается данному влиянию. Для RBV исследовано его пороговое значение в сыворотке: пограничной является концентрация RBV 2,3 мг/мл и ее достижение коррелирует с развитием анемии с чувствительностью 50% и специфичностью 69,5% ($p=0.005$). Ни прямого, ни опосредственного влияния полиморфизм ИТРА на концентрацию RBV не имеет. Данные два фактора следует рассматривать как строгие и независимые друг от друга предикторы анемии. Прогностически важной концентрация RBV является в течение первых 4 недель ПВТ. В ходе данного исследования «защита» против RBV-индуцированной анемии подтверждена для не мажорных полиморфизмов ($p=0.005$) и впервые выявлена для плазменной концентрации RBV < 2,3 мг/мл ($p=0.016$).

ЛИТЕРАТУРА

- Romero-Gomez M., Eslam M., Ruiz A., Maraver M. Genes and hepatitis C: susceptibility, fibrosis progression and response to treatment // J. Liver International. — 2011. — P. 443-460.
- Rau M., Baur K., Geier A. Host Genetic Variants in the Pathogenesis of Hepatitis C // J. Viruses. — 2012. — Vol. 4. — P. 3281-3302 DOI:10.3390/v4123281.
- Бакулин И.Г., Федуленкова Л.В., Сидорова И.О. Безопасность боцепревира и теллапревира в составе противовирусной

Полиморфизм ИТРА и УВО

По результатам проведенных исследований достоверно судить о наличии связи УВО непосредственно с полиморфизмом ИТРА не представляется возможным. Наличие противоречивых данных оставляет вопрос применения полиморфизма ИТРА как предиктора УВО открытым (табл. 5 и 6).

Таблица 6.

Варианты вирусологического ответа в зависимости от полиморфизма и ИТРА

	ИТРА rs1127354 (n=97)	
	CC (n=74)	CA/AA (n=23)
УВО [20]	28,8%	52,1%
УВО [37] ($p=0,7$)	70%	64%

Заключение

RBV-индуцированная анемия при проведении как стандартной, так и тройной терапии остается лидером среди гематологических НЯ, и появление в практике ИП еще больше увеличило ее частоту. На практике анемия не только снижает качество жизни пациента на фоне ПВТ, но и является часто причиной отмены терапии и, к сожалению, снижения ее эффективности. Практикующему врачу ставится сложная задача выбора метода коррекции, что в настоящее время привело к необходимости разработки и внедрения алгоритма практических и лечебно-профилактических мероприятий анемии у больных ХГС при проведении ПВТ на основании новых данных о полиморфизме ИТРА rs1127354 и rs7270101 в зависимости от исходных характеристик пациента. В российской популяции оценка чувствительности полиморфизма ИТРА как прогностического маркера УВО и разработка модели предикторов анемии на фоне ПВТ находится на этапе исследования, что в будущем может позволить добиться максимальной эффективности лечения при использовании дифференцированного подхода к выполнению всех режимов ПВТ и соблюдению адекватных подходов по диагностике и коррекции нежелательных гематологических явлений.

терапии хронического гепатита С // Гепатологический форум. — 2012. — № 2. — С. 16-20.

- McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L. et al. IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection // N Engl J Med. — 2009. — Vol. 36. — P. 580-589.
- Poordad F., McCone J., Bacon B.R. et al. SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 364. — P. 1195-1206.



6. Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E. et al. HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection // *N Engl J Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 1207-1217.
7. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G. et al. ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 2405-2416.
8. Zeuzem S., Andreone P., Pol S. et al. REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 2417-2428.
9. Reichard O., Norkrans G., Frydén A., Braconier J.H. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C: the Swedish Study Group // *J. Lancet.* — 1998. — Vol. 351. — P. 83-87.
10. Brok J., Gluud L.L., Gluud C. Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C infection: a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review and meta-analysis of randomized trials // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 842-847.
11. COPEGUS® (ribavirin) Tablets Initial U.S. Approval: 2002.
12. Ira M. Jacobson, Kris V. Anemia Management in the Era of Triple Combination Therapy for Chronic HCV // *Gastroenterol. Hepatol. (N Y).* — 2012 September. — Vol. 8 (9 Suppl 6). — P. 1-16.
13. Krishnan S.M., Dixit N.M. Ribavirin-induced anemia in hepatitis C virus patients undergoing combination therapy // *PLoS Comput Biol.* — 2011. — Vol. 7. — e1001072.
14. Russmann S., Grattagliano I., Portincasa P., Palmieri V.O., Palasciano G. Ribavirin-induced anemia: mechanisms, risk factors and related targets for future research // *Curr Med Chem.* — 2006. — Vol. 13. — P. 3351-3357.
15. McHutchison J.G., Manns M., Patel K., Poynard T., Lindsay K.L., Trepo C. et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 123. — P. 1061-1069.
16. Reddy K.R., Nelson D.R., Zeuzem S. Ribavirin: current role in the optimal clinical management of chronic hepatitis C // *J. Hepatol.* — 2009. — Vol. 50. — P. 402-411.
17. De Franceschi L., Fattovich G., Turrini F., Ayi K. et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage // *Hepatology.* — 2000. — Vol. 31. — P. 997-1004.
18. Shipkova M., Lorenz K., Oellerich M., Wieland E., Nicolas von Ahnen. Measurement of Erythrocyte Inosine Triphosphate Pyrophosphohydrolase (ITPA) Activity by HPLC and Correlation of ITPA Genotype-Phenotype in a Caucasian Population // *Clinical Chemistry.* — 2006. — Vol. 52, № 2. — P. 240-247.
19. Thompson A.J., Fellay J., Patel K., Tillmann H.L. et al. Variants in the ITPA Gene Protect Against Ribavirin-Induced Hemolytic Anemia and Decrease the Need for Ribavirin Dose Reduction // *J. Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 139. — P. 1181-1189.
20. Miyamura T., Kanda T., Nakamoto S., Wu S. et al. Roles of ITPA and IL28B Genotypes in Chronic Hepatitis C Patients Treated with Peginterferon Plus Ribavirin // *J. Viruses.* — 2012. — Vol. 4. — P. 1264-1278. DOI:10.3390/v4081264.
21. Tsubota A., Shimada N., Abe H., Yoshizawa K. et al. Several factors including ITPA polymorphism influence ribavirin-induced anemia in chronic hepatitis C // *World J. Gastroenterology.* — 2012 November 7. — Vol. 18, № 41. — P. 5879-5888 ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840.
22. Seto W.-K., Tsang O. T.-Y., Liu K., Chan J. M.-C. et al. Role of IL28B and inosine triphosphatase polymorphisms in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 6 infection // *J. of viral hepatitis.* — 2013. — Vol. 20, № 7. — P. 470-7.
23. Eskesen A.N., Melum E., Moghaddam A., Bjoro K. et al. Genetic variants at the ITPA locus protect against ribavirin-induced hemolytic anemia and dose reduction in an HCV G2/G3 cohort // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* — 2012 Aug. — Vol. 24, № 8. — P. 890-6.
24. Di Marco V., Calvaruso V., Grimaudo S., Ferraro D. et al. Role of IL-28B and Inosine Triphosphatase Polymorphisms in Efficacy and Safety of Peg-Interferon and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Compensated Cirrhosis With and Without Oesophageal Varices // *J. Viral. Hepat.* — 2013. — Vol. 20, № 2. — P. 113-121.
25. Sulkowski M.S., Shiffman M.L., Afdhal N.H. et al. Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 139. — P. 1602-1611.
26. Victrelis (boceprevir) [package insert]. Whitehouse Station, PA: Merck & Co., Inc; 2012.
27. Incivek (telaprevir) [package insert]. Cambridge, MA: Vertex Pharmaceuticals; 2012.
28. Hézode C., Dorival C., Zoulim F. et al. Safety of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin, in cirrhotic non responders. First Results of the French Early Access Program (ANRS CO20-CUPIC) in real-life setting // Presented at HepDART. — 2011 December 4-8. — Kauai, Hawaii. Abstract 46.
29. Sulkowski M., Poordad F., Manns M.P. et al. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin with or without boceprevir is associated with higher SVR rates: analysis of previously untreated and previous-treatment-failure patients // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 54 (suppl.1). — S195-S196.
30. Roberts S., Andreone P., Pol S. et al. Impact of anemia and ribavirin dose reduction on SVR in a telaprevir-based regimen in patients with HCV genotype 1 and prior peginterferon/ribavirin treatment failure in the phase III REALIZE study // *AASLD; November 4-8, 2011. — San Francisco, California. Abstract 1366.*
31. Sulkowski M.S., Reddy R., Afdhal N.H. et al. Anemia had no effect on efficacy outcomes in treatment-naïve patients who received telaprevir-based regimens in the ADVANCE and ILLUMINATE phase 3 studies // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 54 (suppl 1). — S195.
32. Sherman K.E., Flamm S.L., Afdhal N.H. et al. ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365. — P. 1014-1024.
33. D'Avolio A., Ciancio A., Siccardi M., Smedile A. et al. Inosine triphosphatase polymorphisms and ribavirin pharmacokinetics as determinants of ribavirin-associate anemia in patients receiving standard anti-HCV treatment // *Therapeutic Drug Monitoring.* — 2012 Apr. — Vol. 34, № 2. — P. 165-70.
34. Chayama K., Hayes N., Abe H., Miki D. et al. IL28B But Not ITPA Polymorphism Is Predictive of Response to Pegylated Interferon, Ribavirin, and Telaprevir Triple Therapy in Patients With Genotype 1 Hepatitis C // *JID.* — 2011. — p. 204.
35. Kobayashi T., Hige S., Terashita K., Nakai M. et al. Anemia and thrombocytosis induced by ribavirin monotherapy in patients with chronic hepatitis C // *Journal of Gastroenterology.* — 2012 Nov. — Vol. 47, № 11. — P. 1228-37.
36. Peck-Radosavljevic M., Wichlas M., Homoncik-Kraml M. et al. Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon-alpha // *J. Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 123. — P. 141-151.
37. Suzuki F., Suzuki Y., Akuta N., Sezaki H. et al. Influence of ITPA Polymorphisms on Decreases of Hemoglobin During Treatment with Pegylated Interferon, Ribavirin, and Telaprevir // *J. Hepatology.* — 2011 February. — P. 415-420.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА

«ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848