

целью антиагреганты до развития первичного инсульта принимали только 5% больных, а после развития первичного инсульта количество принимающих антиагреганты существенно возросло — до 53,33%.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимый фактор риска развития повторного инсульта — отягощённая по артериальной гипертензии наследственность.
2. Повторный инсульт чаще встречается у мужчин, и с возрастом частота повторного инсульта у мужчин возрастает.
3. Смертность при повторном инсульте у мужчин выше, чем у женщин. В возрасте 70 лет и старше преобладание становится статистически значимым.
4. При первичном инсульте летальность была выше, чем при повторном.
5. Регулярно гипотензивные лекарствен-

ные средства принимали всего 21,67% больных, страдающих артериальной гипертензией, до развития первичного инсульта. После развития инсульта количество больных, принимающих данные препараты, существенно увеличилось.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быков Ю.Н., Файзулин Е.Р. Реабилитация больных с последствиями церебрального ишемического инсульта в условиях поликлиники // Сибир. мед. ж. — 2009. — №5. — С. 20–23.
2. Верещагин Н.В., Гулевская Т.С., Миловидов Ю.К. Актуальные проблемы кардионеврологии // Клин. мед. — 1991. — №3. — С. 3–6.
3. Гусев Е.И., Виленский Б.С., Скоромец А.А. и др. Основные факторы, влияющие на исход инсультов // Ж. невропатол. и психиатр. — 1995. — Т. 95, вып. 1. — С. 4–7.
4. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. — М.: МЕД-пресс-информ, 2008. — 288 с.
5. Скворцова В.И., Евзельман М.А. Ишемический инсульт. — Орёл, 2006. — 404 с.
6. Смирнов В.Е. Эпидемиология мозгового инсульта // Ж. невропатол. и психиатр. — 1991. — №11. — С. 111–116.

УДК 616.36-002.2: 616.98: 615.281.8: 578.891: 571.27: 575.174.015.3

Т03

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ *GSTM1*, *GSTT1* И *GSTP1* НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Екатерина Владимировна Остапчук*, Владлена Владимировна Годован

Одесский национальный медицинский университет

Реферат

Цель. Анализ влияния полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1* на эффективность лечения больных хроническим гепатитом С по разным схемам фармакотерапии в Одесском регионе.

Методы. Обследованы три группы больных хроническим гепатитом С. Больные первой группы (n=33) получали лечение по схеме пэгинтерферон альфа-2а (пегасис) + рибавирин, второй группы (n=18) — тилорон (амиксин) + рибавирин, третьей группы (n=26) — расторопши пятнистой плодов экстракт (легалон). У больных определяли делеционные полиморфизмы генов *GSTT1*, *GSTM1* и полиморфизм *A313G* гена *GSTP1*. Эффективность лечения оценивали по вирусологическому и биохимическому ответам.

Результаты. В первой группе больных с генотипами *AG + GG* чаще наблюдаются быстрый и ранний вирусологические ответы (73,7 и 27,3% соответственно, $p=0,013$), более раннее восстановление уровня аланинаминотрансферазы. Через 12 нед лечения уровень фермента существенно ниже у больных с генотипами *AG + GG* ($0,57 \pm 0,28$ ммоль/л \times ч), чем у пациентов с генотипом *AA* ($0,99 \pm 0,77$ ммоль/л \times ч, $p=0,033$). Не выявлено влияния полиморфизмов генов *GSTT1* и *GSTM1* на быстрый и ранний вирусологические ответы и нормализацию уровня аланинаминотрансферазы. Отсутствие ответа наблюдали только у 4 больных с комбинацией генотипов *GSTT1+/GSTM1+*.

Выводы. Делеционные полиморфизмы генов *GSTT1* и *GSTM1* не влияют на скорость вирусологического ответа при лечении больных хроническим гепатитом С по схеме пэгинтерферон + рибавирин. Отсутствие вирусологического ответа при терапии сочетанием пэгинтерферон + рибавирин выявлено только у больных с комбинацией генотипов *GSTT1+/GSTM1+*. Генотипы *AG + GG* гена *GSTP1* ассоциированы с более быстрым восстановлением уровня аланинаминотрансферазы и быстрым вирусологическим ответом при лечении по схеме пэгинтерферон + рибавирин. Генотипы *GSTT1+*, *GSTM1+* и генотип *AA* по гену *GSTP1* ассоциированы с лучшими результатами лечения расторопши пятнистой плодов экстрактом (легалон).

Ключевые слова: хронический гепатит С, *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, генетический полиморфизм, эффективность лечения.

INFLUENCE OF *GSTM1*, *GSTT1* AND *GSTP1* XENOBIOTIC METABOLISM GENES POLYMORPHISMS ON TREATMENT EFFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C E.V. Ostapchuk, V.V. Godovan. *Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine.* **Aim.** To analyze the influence of *GSTT1*, *GSTM1* and *GSTP1* genes polymorphism

on treatment effectiveness in patients with chronic hepatitis C in Odessa Region using different treatment protocols. **Methods.** Three groups of patients with chronic hepatitis C were included. Patients of the first group (n=33) were treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin, of the second group (n=18) – with tilorone and ribavirin, of the third group (n=26) – with silybi mariani fructuum extract. *GSTT1*, *GSTM1* genes polymorphisms, as well as *A313G* polymorphism of *GSTP1* gene were determined. The treatment effect was assessed by changes of biochemical parameters and viral load. **Results.** Patients of the first group with *AG + GG* genotypes had higher rate of rapid and early virologic response (73.7 and 27.3% respectively, $p=0.013$). Level of alanine transaminase also normalized earlier, and was significantly lower after 12 weeks of treatment in patients with *AG + GG* genotypes (0.57 ± 0.28 mmol/l \times h) compared to patients with *AA* genotype (0.99 ± 0.77 mmol/l \times h, $p=0.033$). There was no influence of *GSTT1* and *GSTM1* genes polymorphisms on the chance of rapid and early virologic response and alanine transaminase levels. No response was found only in 4 patients with *GSTT1+/GSTM1+* genotype. **Conclusion.** *GSTT1* and *GSTM1* deletion genes polymorphisms did not influence the speed of virologic response in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. No virologic response in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin was only found in patients with *GSTT1+/GSTM1+* genotype. *AG + GG GSTP1* genotype was associated with more rapid alanine transaminase level normalization and rapid virologic response in patients treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *GSTT1+*, *GSTM1+* genotypes and *AA* genotype of *GSTP1* gene are associated with better treatments results in patients treated with silybi mariani fructuum extract.

Keywords: chronic hepatitis C, *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, genetic polymorphism, treatment efficiency.

Стандартом терапии хронического гепатита С (ХГС) служит сочетание пегилированного интерферона с рибавирином [7]. Стойкого вирусологического ответа при использовании данной схемы фармакотерапии достигают у 56–63% больных [9]. Эффективность лечения зависит как от генотипа вируса (лучшие результаты получены у больных, инфицированных вирусом с генотипами 2 и 3а, чем у больных, инфицированных вирусом с генотипом 1в [9]), так и от пациента (пол, возраст, сопутствующая патология, индивидуальные особенности иммунной и ферментативных систем [13]). Применение этой схемы фармакотерапии связано с развитием побочных эффектов, наличием противопоказаний и высокой стоимостью этих препаратов.

При неэффективности стандартной терапии или невозможности её применения из-за развития осложнений используют альтернативные методы лечения – индукторы интерферона, гепатопротекторы и др. По данным литературы, 33% больных ХГС проходят лечение с использованием силимарина – активного вещества препаратов расторопши пятнистой [1, 4].

Другим альтернативным методом лечения ХГС служит использование индукторов интерферона, например тилорона (амиксина), в сочетании с рибавирином. Его преимущество – длительное поддержание терапевтической концентрации интерферонов в сыворотке крови [1].

Эффективность альтернативных методов лечения, так же как и стандартной схемы терапии, существенно варьирует. Одной из причин этого являются индивидуальные особенности генотипа больных. Известно, что основное патогенетическое звено в развитии ХГС – оксидативный стресс [2]. Важную роль в защите клеток печени от оксидативного стресса играют глутатион-S-

трансферазы (GSTs) [10]. Наиболее изученные классы GSTs – *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1*. Основные полиморфизмы генов *GSTT1* и *GSTM1* – делеции (null-аллели). Основным полиморфизмом гена *GSTP1* – является снип в экзоне 5 (*A313G*) [12]. Роль полиморфизмов этих генов установлена при различных заболеваниях печени [6, 14]. Выявлена ассоциация между генотипом *GSTM1+* и риском развития ХГС в Одесском регионе [3]. Однако в литературе отсутствуют данные о связи полиморфизма этих генов с эффективностью лечения больных ХГС.

Цель данной работы – изучение эффективности различных схем лечения ХГС с учётом полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1*.

Обследованы 77 больных ХГС, которые проходили лечение в Одесской клинической инфекционной больнице с 2009 по 2013 г. Критерии отбора: жители Одесского региона с ХГС в возрасте от 18 лет. Среди них были 55 мужчин и 22 женщины от 22 до 63 лет, средний возраст $38,9 \pm 14,5$ года.

Проведён ретроспективный анализ особенностей течения заболевания и лечения больных на основании их историй болезней.

Лечение проводили согласно протоколам лечения ХГС Министерства здравоохранения Украины. Больные были разделены на три группы в зависимости от схемы фармакотерапии: пациентам первой группы (n=33, 42,86%) назначали пегинтерферон альфа-2а (пегасис) + рибавирин, второй группы (n=18, 23,38%) – тилорон (амиксин) + рибавирин, третьей группы (n=26, 33,77%) – расторопши пятнистой плодов экстракт (легалон). Длительность курса терапии пегинтерфероном и рибавирином составляла 48 нед. Длительность лечения амиксином + рибавирином и легалоном подбирали индивидуально каждому больному с учётом тяжести течения заболевания.

Таблица 1

Биохимический ответ на фармакотерапию в первой группе больных хроническим гепатитом С в зависимости от генетического полиморфизма глутатион-S-трансферазы

Генотип	Количество и доля (%) больных с нормальным уровнем АЛТ		
	До начала лечения	Через 12 нед лечения	Через 24 нед лечения
<i>GSTT1+</i> (n=27, 81,8%)	7 (25,9%)	16 (59,3%)	21 (77,8%)*
<i>GSTT1null</i> (n=6, 18,2%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)	5 (83,3%)*
<i>GSTM1+</i> (n=22, 66,7%)	6 (27,3%)	15 (68,2%)	17 (77,3%)*
<i>GSTM1null</i> (n=11, 33,3%)	2 (18,2%)	6 (54,5%)	9 (81,8%)*
<i>GSTT1+ / GSTM1+</i> (n=19, 57,6%)	6 (31,6%)	11 (57,9%)	13 (68,4%)*
<i>AA</i> (n=12, 36,4%)	3 (25,0%)	6 (50,0%)	8 (66,7%)*
<i>AG+GG</i> (n=21, 63,6%)	5 (23,8%)	15 (71,4%)	18 (85,7%)*

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; *статистически значимая нормализация уровня АЛТ по сравнению с данными до лечения (p <0,05).

Таблица 2

Биохимический ответ на фармакотерапию во второй и третьей группах больных хроническим гепатитом С в зависимости от генетического полиморфизма глутатион-S-трансферазы

Генотип	Количество и доля (%) больных с нормальным уровнем АЛТ			Количество и доля (%) больных, у которых активность АЛТ повысилась через 24 нед
	До начала лечения	Через 12 нед лечения	Через 24 нед лечения	
Вторая группа (n=18)				
<i>GSTT1+</i> (n=13, 72,2%)	7 (53,8%)	9 (69,2%)	6 (46,1%)	5 (38,5%)
<i>GSTT1null</i> (n=5, 27,8%)	1 (20,0%)	3 (60,0%)	2 (40,0%)	1 (20,0%)
<i>GSTM1+</i> (n=13, 72,2%)	7 (53,8%)	9 (69,2%)	5 (38,5%)	4 (30,7%)
<i>GSTM1null</i> (n=5, 27,8%)	1 (20,0%)	3 (60,0%)	2 (40,0%)	2 (40,0%)
<i>GSTT1+ / GSTM1+</i> (n=9, 50,0%)	6 (66,7%)	7 (77,8%)	4 (44,4%)	3 (33,3%)
<i>AA</i> (n=8, 44,4%)	4 (50,0%)	5 (62,5%)	4 (50,0%)	3 (37,5%)
<i>AG+GG</i> (n=10, 55,6%)	4 (40,0%)	7 (70,0%)	4 (40,0%)	3 (30,0%)
Третья группа (n=26)				
<i>GSTT1+</i> (n=18, 69,2%)	5 (27,8%)	10 (55,5%)	12 (66,7%)	2 (11,1%)
<i>GSTT1null</i> (n=8, 30,8%)	3 (37,5%)	5 (62,5%)	4 (50,0%)	3 (37,5%)
<i>GSTM1+</i> (n=15, 57,7%)	5 (33,3%)	9 (60,0%)	10 (66,7%)	1 (6,7%)
<i>GSTM1null</i> (n=11, 42,3%)	3 (27,3%)	6 (54,5%)	6 (54,5%)	4 (36,4%)
<i>GSTT1+ / GSTM1+</i> (n=11, 42,3%)	5 (45,4%)	7 (63,6%)	8 (72,7%)	—
<i>AA</i> (n=14, 53,8%)	5 (35,7%)	9 (64,3%)	10 (71,4%)	2 (14,3%)
<i>AG+GG</i> (n=12, 46,2%)	3 (25,0%)	6 (50,0%)	6 (50,0%)	3 (25,0%)

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза.

У всех больных выделяли геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) из венозной крови. Делеционные полиморфизмы генов *GSTT1* и *GSTM1* определяли с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции по методике, описанной М. Arand и соавт. (1996) [5]. Генотипирование полиморфного варианта *A313G* гена *GSTP1* проводили согласно методике Т. Ishii и соавт. (1999) [12]. Амплификацию осуществляли на амплификаторе «Терцик» фирмы «ДНК-технология» (Россия). Для реакции использовали набор реактивов

фирмы «Литех» (Россия). При анализе полиморфизма генов *GSTT1* и *GSTM1* гомозигот по null аллелям обозначали как *GSTT1null* и *GSTM1null* соответственно. Генотипы, обуславливающие синтез фермента, обозначали как *GSTT1+* и *GSTM1+* (как гомозиготы, так и гетерозиготы по диким аллелям). Гомозигот по дикому аллелю гена *GSTP1* обозначали *AA*, гомозигот по мутантному аллелю – *GG*, гетерозигот – *AG*.

Эффективность лечения в первой группе больных оценивали по вирусологическому и биохимическому ответу с учётом геноти-

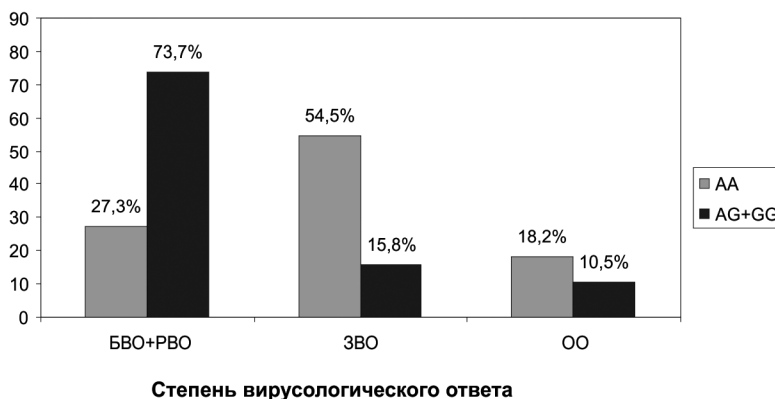


Рис. 1. Вирусологический ответ у больных первой группы в зависимости от генотипа по гену *GSTP1*. БВО – быстрый вирусологический ответ; РВО – ранний вирусологический ответ; ЗВО – замедленный вирусологический ответ; ОО – отсутствие ответа.

пов по генам GSTs. Вирусную нагрузку выявляли путём количественного определения рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса гепатита С в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции в режиме Real-time. Для проведения исследования использовали анализатор TaqMan-48 («Roche Diagnostics», Швейцария) и тест-системы «Roche Diagnostics» (Швейцария). Исходную вирусную нагрузку <800,000 МЕ/мл считали низкой, >800,000 МЕ/мл – высокой, её определяли через 4, 12 и 24 нед после начала лечения. Для оценки степени вирусного ответа использовали следующие показатели:

- быстрый вирусологический ответ – отсутствие РНК вируса через 4 нед лечения;
- ранний вирусологический ответ – отсутствие РНК вируса через 12 нед лечения;
- замедленный вирусологический ответ – отсутствие РНК вируса через 24 нед лечения;
- отсутствие ответа – непрерывная вирусемия.

Биохимический ответ анализировали по скорости восстановления уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), служащего более специфичным маркёром поражения гепатоцитов. Активность АЛТ определяли с помощью метода Райтмана-Френкеля и анализировали через 12 и 24 нед после начала лечения.

Во второй и третьей группах больных эффективность лечения оценивали по биохимическому ответу через 12 и 24 нед после начала лечения с учётом генотипов по генам GSTs. Определяли также вирусную нагрузку до начала лечения и через 24 нед.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ «Statistica 5.0» и «Microsoft Excel».

Частота генотипов генов *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1* по результатам молекулярно-генетического исследования больных ХГС представлена в табл. 1 и 2.

В первой группе больных вирусологический ответ проанализирован у 30 пациентов. У 12 (40,0%) вирусная нагрузка была низкой, у 18 (60,0%) – высокой. Среди 24 больных с генотипом *GSTT1+* высокую вирусную нагрузку наблюдали у 14 (58,3%) пациентов, а среди 6 больных с генотипом *GSTT1null* – у 4 (66,7%) пациентов ($p > 0,05$). У больных с генотипами *GSTT1+* и *GSTT1null* быстрый вирусологический ответ и ранний вирусологический ответ регистрировали с одинаковой частотой. Отсутствие ответа наблюдалось только у больных с генотипом *GSTT1+* (4 человека, 16,6%) с высокой вирусной нагрузкой до лечения.

Большая часть из группы пациентов с генотипом *GSTM1+* (21 пациент) имели высокую вирусную нагрузку (15 человек, 71,4%) в сравнении с больными с генотипом *GSTM1null* (3 человека, 33,3%; $p=0,051$), что требует дальнейшего изучения. Ранее нами была выявлена ассоциация риска развития ХГС с генотипом *GSTM1+* (OR=2,12; 95% CI =1,08–4,16) [3].

У больных с генотипами *GSTM1+* и *GSTM1null* частота быстрого вирусологического ответа и раннего вирусологического ответа не различалась: соответственно у 12 (57,1%) и 5 (55,6%), $p > 0,05$. Отсутствие ответа наблюдали только у больных с генотипом *GSTM1+* (4 пациента, 19,1%) с высокой вирусологической нагрузкой до лечения.

Таким образом, делеционные полиморфизмы генов *GSTT1* и *GSTM1* не влияют на скорость вирусологического ответа в первой группе больных. Однако обращает на себя

внимание факт отсутствия ответа только у больных, имеющих высокую вирусную нагрузку до лечения при комбинации генотипов *GSTT1+/GSTMI+*.

Соотношение пациентов с высокой вирусной нагрузкой существенно не различалось среди больных с генотипом *AA* и генотипами *AG+GG* по гену *GSTP1*: 7 (63,6%) и 11 (57,9%) соответственно ($p > 0,05$). Однако у больных с генотипами *AG+GG* независимо от изначальной вирусной нагрузки чаще регистрировали быстрый вирусологический ответ и ранний вирусологический ответ, чем у пациентов с генотипом *AA* ($p=0,013$). Замедленный вирусологический ответ, наоборот, чаще наблюдали у больных с генотипом *AA* ($p=0,026$), чем у больных с генотипами *AG+GG* (рис. 1).

Отсутствие вирусологического ответа наблюдалось только у больных с высокой вирусной нагрузкой до лечения и существенно не различалось в группах больных с генотипами *AA* и *AG+GG*.

Таким образом, полиморфизм *A313G* гена *GSTP1* влияет на скорость вирусологического ответа при лечении больных ХГС по схеме пэгинтерферон + рибавирин. Динамика биохимических показателей у больных первой группы представлена в табл. 1. У больных с различными генотипами генов *GSTT1* и *GSTMI* нет существенных отличий в биохимическом ответе через 24 нед после начала терапии. Однако больные, имеющие комбинацию генотипов *GSTT1+/GSTMI+*, через 24 нед демонстрируют худшие результаты. Увеличение уровня АЛТ через 24 нед по сравнению с первоначальным зарегистрировано только у 1 (3,03%) больного, который имел генотип *GSTT1+/GSTMI+*. Эти данные совпадают с отсутствием вирусологического ответа у больных с этой комбинацией генотипов.

У больных первой группы с генотипом *AA* и генотипами *AG+GG* по гену *GSTP1* до начала и через 24 нед после окончания лечения не выявлено существенной разницы в активности АЛТ. Однако через 12 нед после начала лечения по этой схеме у большей части больных с генотипами *AG+GG* чаще происходила нормализация уровня АЛТ по сравнению с первоначальным значением, чем у больных с генотипом *AA*. До начала лечения у больных с генотипами *AA* и *AG+GG* средний уровень АЛТ достоверно не различался. Через 12 нед лечения уровень АЛТ у больных с генотипом *AA* был существенно выше по сравнению с больными с

генотипами *AG+GG* ($0,99 \pm 0,77$ ммоль/л×ч по сравнению с $0,57 \pm 0,28$ ммоль/л×ч, $p=0,033$). Через 24 нед уровни АЛТ в двух группах не различаются (соответственно $0,58 \pm 0,32$ и $0,50 \pm 0,51$ ммоль/л×ч, $p=0,656$). Эти результаты совпадают с данными, полученными при анализе вирусной нагрузки. Таким образом, полиморфизм гена *GSTP1* влияет на биохимический ответ при лечении больных ХГС по схеме пэгинтерферон + рибавирин.

Во второй группе не было достоверных различий в биохимическом ответе у больных с разными генотипами GSTs (см. табл. 2). Вирусная нагрузка в этой группе была определена у 7 человек. До лечения средняя вирусная нагрузка составила $(3,35 \pm 4,04) \times 10^5$ МЕ/мл, высокую вирусную нагрузку имели 2 (28,6%) человека. Через 24 нед фармакотерапии средняя вирусная нагрузка составила $(2,38 \pm 1,63) \times 10^5$ МЕ/мл. Высокая вирусная нагрузка сохранилась у 1 (14,3%) человека. Необходимы дальнейшие исследования вирусной нагрузки, биохимического ответа и влияния на эти показатели полиморфизма генов GSTs через 1 год лечения.

В третьей группе больных вирусная нагрузка также не зависела от генотипа по генам GSTs. До лечения все больные имели низкую вирусную нагрузку. Через 24 нед лечения РНК вируса не определялась у 4 (15,38%) больных. Уменьшение вирусной нагрузки по сравнению с первоначальной отмечено у 9 (34,61%) пациентов, у 3 (11,54%) вирусная нагрузка повысилась по сравнению с первоначальной, у 10 (38,46%) через 24 нед лечения уровень вирусной нагрузки существенно не изменился.

Среди больных третьей группы через 24 нед лучшие биохимические показатели имели больные с генотипами *GSTT1+*, *GSTMI+* и их комбинацией (*GSTT1+/GSTMI+*), а также больные с генотипом *AA* по гену *GSTP1* (см. табл. 2).

До настоящего времени особенности метаболизма пегилированных препаратов изучены не полностью. Биотрансформация рибавирин осуществляется путём обратимого фосфорилирования в активные метаболиты, которые расщепляются: амидный гидролиз и дерибозилирование с образованием триазольного карбоксильного метаболита [9]. Амиксин практически не метаболизируется [1]. Силимарин, активное вещество легалона, метаболизируется в печени посредством конъюгации и выводится в основном с жёлчью в виде глюкуронидов и сульфатов, в незначительной степени — с мочой [4].

Анализируя полученные данные по эффективности лечения больных ХГС в трёх исследуемых группах при разных полиморфизмах генов *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1*, особенности фармакокинетики применяемых препаратов и их совместного использования, можно констатировать следующее.

Различие в эффективности разных схем лечения у больных ХГС в зависимости от генотипа человека по генам GSTs в данных случаях, когда фармакокинетика применяемых лекарственных средств практически не затрагивает пути биотрансформации исследуемых лекарств, касается других аспектов фармакотерапии данных больных. Все противовирусные препараты применяют против «третьего» агента, но успех излечения зависит от многих факторов, в том числе системы детоксикации человека от вредного воздействия.

Мы получили худшие результаты лечения ХГС пэгинтерфероном + рибавирином у больных, имеющих дикие аллели в генотипе (*GSTT1+*, *GSTM1+*, *AA*). Дикие аллели характеризуются нормальной активностью соответствующих ферментов [10].

Кроме того, ранее нами была выявлена ассоциация генотипа *GSTM1+* с повышенным риском развития ХГС в Одесском регионе [3]. Было бы логично увидеть противоположные результаты.

В патогенезе ХГС основным звеном является оксидативный стресс, который характеризуется образованием большого количества активных форм кислорода [2]. С одной стороны, они повреждают структуры гепатоцитов, с другой – играют важную роль в нормальном функционировании иммунной системы, пролиферации Т-лимфоцитов и иммунологической защите [8, 11]. GSTs защищают клетки от оксидативного стресса, метаболизируя активные формы кислорода [10]. По-видимому, это приводит к более слабому иммунному ответу на инфекционный процесс, способствуя хронизации инфекции у пациентов с генотипом *GSTM1+*.

Причина развития оксидативного стресса при ХГС – действие вируса на гепатоциты. Схема лечения пэгинтерферон + рибавирин направлена на уничтожение вируса, что в свою очередь приводит к уменьшению оксидативного стресса и образования активных форм кислорода. В большей степени это может происходить у пациентов, имеющих дикие аллели GSTs. Возможно, это объясняет отсутствие вирусологического ответа у больных с комбинацией генотипов *GSTT1+*/

GSTM1+, более медленный вирусологический ответ и восстановление АЛТ у больных с генотипом *AA*.

В то же время у больных третьей группы, которые лечатся расторопши пятнистой плодов экстрактом (легалоном), лучшие результаты получены у пациентов, имеющих нормальную активность соответствующих GSTs. В данном случае терапия направлена на снижение содержания активных форм кислорода, уровень которых ниже у больных с генотипами *GSTT1+*, *GSTM1+*, *AA*.

Проведённое нами пилотное исследование выявило влияние полиморфизмов генов GSTs на эффективность лечения ХГС. Актуальны дальнейшие исследования в данном направлении с увеличением выборки обследуемых и расширением количества анализируемых полиморфизмов генов.

ВЫВОДЫ

1. Делеционные полиморфизмы генов *GSTT1* и *GSTM1* не влияют на скорость вирусологического ответа при лечении больных хроническим гепатитом С по схеме пэгинтерферон + рибавирин.

2. Отсутствие вирусологического ответа при терапии пегилированным интерфероном и рибавирином наблюдается только у больных с комбинацией генотипов *GSTT1+*/*GSTM1+*.

3. Генотипы *AG+GG* гена *GSTP1* ассоциированы с более быстрым восстановлением уровня аланинаминотрансферазы и быстрым вирусологическим ответом при лечении хронического гепатита С пегилированным интерфероном и рибавирином.

4. Генотипы *GSTT1+*, *GSTM1+* и генотип *AA* по гену *GSTP1* ассоциированы с лучшими результатами лечения больных хроническим гепатитом С расторопши пятнистой плодов экстрактом (легалоном).

ЛИТЕРАТУРА

- Петров В.А., Заболотная Г.А. Индукторы интерферонов в лечении и профилактике вирусных инфекций // Новые лекарства и новости фармакотерап. – 2000. – №8. – С. 7-12.
- Смирнова О.А., Иванов А.В., Иванова О.Н. и др. Клеточные системы защиты от окислительного стресса и стресса эндоплазматического ретикулума: механизмы регуляции и влияние вируса гепатита С // Молекулярн. биол. – 2011. – Т. 45, №1. – С. 127-141.
- Останчук К.В., Годован В.В. Асоціація поліморфізмів генів детоксикації ксенобіотиків *GSTT1* і *GSTM1* з ризиком розвитку хронічного гепатиту С // Досягнення біології та медицини. – 2013. – №1 (21). – С. 57-60.

4. *Abenavoli L., Capasso R., Milic N., Capasso F.* Milk thistle in liver diseases: past, present, future // *Phytother. Res.* – 2010. – Vol. 24. – P. 1423-1432.
5. *Arand M., Muhlbauer R., Hengstler J. et al.* A multiplex polymerase chain reaction protocol for the simultaneous analysis of the glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 polymorphisms // *Analyt. Biochem.* – 1996. – Vol. 236, N 1. – P. 184-186.
6. *Baclig M.O., Alvarez M.R., Lozada X.M. et al.* Association of glutathione S-transferase T1 and M1 genotypes with chronic liver diseases among Filipinos // *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.* – 2012. – Vol. 3, N 2. – P. 153-162.
7. *Cornberg M., Razavi H.A., Alberti A. et al.* A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel // *Liver International.* – 2011. – Vol. 31. – P. 30-60.
8. *Devadas S., Zaritskaya L., Rhee S.G. et al.* Discrete generation of superoxide and hydrogen peroxide by T cell receptor stimulation: selective regulation of mitogen-activated protein kinase activation and fas ligand expression // *J. Exp. Med.* – 2002. – Vol. 10, N 1. – P. 59-70.
9. *Hadziyannis S.J., Sette H., Morgan T.R. et al.* Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 140. – P. 346-355.
10. *Hayes J.D., Strange R.C.* Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences // *Pharmacology.* – 2000. – Vol. 61, N 3. – P. 154-166.
11. *Hildeman D.A.* Regulation of T-cell apoptosis by reactive oxygen species // *Free Radic. Biol. Med.* – 2004. – Vol. 10, N 12. – P. 1496-1504.
12. *Ishii T., Matsuse T., Teramoto S. et al.* Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* – 1999. – N 54. – P. 693-696.
13. *Muhammad I., Sobia M., Javed A.* Role of viral and host factors in interferon based therapy of hepatitis C virus infection // *Virology.* – 2013. – Vol. 10. – P. 299.
14. *Song K., Yi J., Shen X., Cai Y.* Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase genes GSTM1, GSTT1 and risk of hepatocellular carcinoma // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, N 11. – P. 432-439.

УДК 578.891: 616.36-004.02: 616.9: 616.124.2: 616.146.4: 616-073.43

Т04

ОСОБЕННОСТИ ТКАНЕВОЙ ДОПплЕРОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Марина Владимировна Чистякова, Анатолий Васильевич Говорин,
Евгения Владимировна Радаева*

Читинская государственная медицинская академия

Реферат

Цель. Изучить влияние лёгочной гипертензии, вирусной нагрузки и наличия асцита на показатели продольной глобальной и сегментарной систолической и диастолической функций желудочков сердца у пациентов с циррозом печени вирусной этиологии.

Методы. Обследованы 75 пациентов с вирусным циррозом печени классов А, В, С согласно критериям Чайлд-Пью. Больных распределили на группы в зависимости от наличия умеренной лёгочной гипертензии, вирусной нагрузки и асцита. Всем пациентам проводили доплеровскую эхокардиографию и тканевую доплеровскую эхокардиографию.

Результаты. Установлено, что у больных циррозом печени вирусной этиологии происходит нарушение глобальной продольной систолической и диастолической функций левого и правого желудочков, которые снижались при увеличении давления в лёгочной артерии, умеренной вирусной нагрузке и наличии асцита. При исследовании связи между структурно-функциональными показателями сердца и параметрами гепатопортальной гемодинамики установлено, что средние значения пиковой систолической скорости смещения митрального и трикуспидального колец коррелировали с фракцией выброса левого желудочка ($r=0,71$, $p < 0,05$), диаметром и скоростными показателями вен печени (коэффициент от $r=0,32$ до $r=0,81$, $p < 0,05$), уровнем давления в лёгочной артерии (коэффициент от $r=0,37$ до $r=0,84$, $p < 0,05$) и вирусной нагрузкой ($r=0,92$, $p < 0,05$).

Вывод. У больных с циррозом печени вирусной этиологии происходит нарушение глобальной продольной систолической и диастолической функций левого и правого желудочков, причём выявленные изменения нарастают при увеличении давления в лёгочной артерии, умеренной вирусной нагрузке и наличии асцита.

Ключевые слова: левый желудочек, доплеровская эхокардиография, цирроз печени.

FEATURES OF TISSUE DOPPLER ULTRASONOGRAPHY IN PATIENTS WITH VIRAL LIVER CIRRHOSIS

M.V. Chistyakova, A.V. Govorin, E.V. Radaeva. Chita State Medical Academy, Chita, Russia. **Aim.** To study the influence of pulmonary hypertension, viral load, and presence of ascites on indicators of longitudinal global and segmental systolic and diastolic ventricular functions in patients with liver cirrhosis as an outcome of viral hepatitis. **Methods.** The study included 75 patients with liver cirrhosis class A, B, C by Child-Pugh as an outcome of viral hepatitis who were distributed into 3 groups depending on the presence of pulmonary hypertension, ascites, and of viral load. All patients underwent Doppler echocardiography and tissue Doppler echocardiography. **Results.** Decreased global longitudinal systolic and diastolic function of the left and right ventricles was revealed in patients with virus-related liver cirrhosis, which decreased in the presence of pulmonary hypertension, moderate viral load and ascites. While studying an association between the structural and functional heart indices and hepatic and portal blood flow, it was found that average mitral and tricuspid valve peak systolic velocity was associated with left ventricle ejection fraction ($r=0,71$, $p < 0,05$), liver veins diameter and blood flow speed parameters ($r=0,32-0,81$, $p < 0,05$), pulmonary artery pressure ($r=0,37-0,84$, $p < 0,05$), and viral load ($r=0,92$, $p < 0,05$).