

ПЕРСОНАЛІЗАЦІЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ТА ЇЇ ПРОГНОЗУВАННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Вінницький національний медичний університет

ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця)

Дана робота є фрагментом НДР «Вивчення взаємозв'язку вірусних, метаболічних та генетичних факторів з особливостями перебігу хронічних вірусних гепатитів В та С» на базі Вінницького гепатологічного центру, № держ. реєстрації 0104U003541.

Вступ. Проблема вірусного гепатиту С на теперішній час залишається однією з актуальніших проблем охорони здоров'я України та у світі в цілому. В зв'язку з швидкими темпами поширеності інфекції, відсутністю специфічної профілактики, високою частотою хронізації інфекції (до 85%), частими несприятливими наслідками захворювання, висококовартісним лікуванням хронічного гепатиту С та його ускладнень – вона є не тільки медичною, але й соціально-економічною проблемою. [1-4,13]. За останні 15 років декілька досліджень були адресовані визначенню ролі генетичних факторів в спонтанному кліренсі, прогресуванні фіброзу та відповіді на комбіновану протівірусну терапію серед пацієнтів з ХГС. На теперішній час задокументовані докази того, що варіабельність генома відіграє значну роль при визначенні розбіжностей природної резистентності та сприйнятливості до певних мікроорганізмів, на терапевтичну відповідь при лікуванні інфекційних захворювань. Визначення факторів, що дозволяють прогнозувати ефективність лікування, дає можливість коригувати схеми протівірусної терапії, зменшити кількість і виразність небажаних побічних ефектів, підвищити якість життя та зменшити ціну лікування. Останнім часом йдеться про персоналізацію лікування з урахуванням особливостей як вірусу, так і організму людини. [5-8,11] Влітку 2009 р. D. Ge та співавтори в журналі «Nature» опублікували перше повідомлення про існування специфічного олігонуклеотидного поліморфізму ділянки біля IFN- γ гену 19 хромосоми (3 кілобази від гена IL28B), rs12979860, нуклеотидна послідовність якого була різною, залежно від відповіді на комбіновану протівірусну терапію [4,9-12]. За даними GWAS (genome-wide association-GWAS) досліджень, з використанням масивних паралельних технологій вивчення генома, підтверджених незалежними дослідженнями, існують докази того, що геномні поліморфізми біля локуса IL28B мають прямий зв'язок з успішністю досягнення СВВ. Однак в Україні це питання не вивчене і потребує подальших генетичних досліджень, що гарантують завершити головоломку з факторів, що впливають на перебіг гепатиту С.

Мета дослідження. Встановити прогностичну цінність поліморфізму гена IL28B щодо ефективності протівірусної терапії пацієнтів з хронічним гепатитом С.

Об'єкт і методи дослідження. Під нашим спостереженням знаходилось 152 хворих на ХГС, інфікованих 1-м генотипом вірусу. Усі пацієнти перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні у Вінницькому гепатологічному центрі та гепатологічному відділенні лікарні №5 м. Києва та отримували комбіновану протівірусну терапію PegIFN α 2a та рибавірином у період 2008–2013 рр. Дослідження було ретроспективне та сліпе. Серед обстежених хворих було 95 чоловіків та 55 жінок. Середній вік обстежених становив $(39,46 \pm 3,4)$ років. Контрольну групу склали 99 здорових осіб з української популяції. Групи були репрезентативні за віком та статтю. Всім хворим на ХГС та здоровим особам був проведений молекулярно-генетичний аналіз з визначення поліморфізму rs12979860 гена IL28B із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції (рис. 1). Матеріалом для молекулярно-генетичного дослідження були зразки периферійної крові, відібрані за інформованої згоди обстежених. Дослідження проводилось в лабораторії відділу геномики

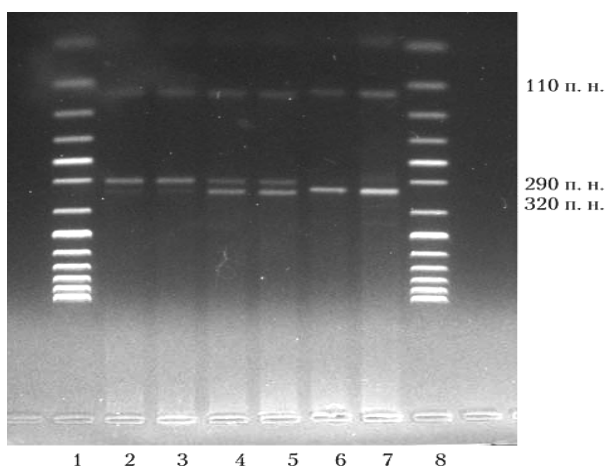


Рис. 1. Визначення поліморфізму rs12979860, асоційованого з геном IL28b. Електрофорез у 2% агарозному гелі продуктів ПЛР, розщеплених рестриктазою Hpy8I: 1, 8 – маркер молекулярної маси ДНК (GeneRuler 50bp DNA Ladder); 2, 3 – особи з генотипом Т/Т; 4, 5 – особи з генотипом С/Т; 6, 7 – особи з генотипом С/С.

людини Інституту молекулярної біології та генетики НАН України (зав. від. проф. Лівшиц Л. А.).

Результати досліджень та їх обговорення. Згідно з отриманими нами даними серед здорових осіб переважали носії С/С генотипу гену IL28B (rs12979860), яких виявлялось 56 чоловік (56,56%), що було в 1,78 разів більше ніж серед пацієнтів з ХГС ($p < 0,005$) (рис. 2). Найменший відсоток складала носії Т/Т генотипу, яких було 10,11%. Інша картина спостерігалася серед хворих на ХГС. У даній групі більше половини обстежених 84 хворих (52,26%) були носіями С/Т генотипу ($p < 0,05$) (рис. 2).

Це було в 1,6 разів більше в порівнянні зі здоровими особами. І, навпаки, особи з С/С генотипом гену IL28B (rs12979860) в даній групі спостерігалися рідше, ніж серед здорових осіб 31,58% та 56,56% відповідно. Не було виявлено суттєвої різниці між носіями Т/Т генотипу в обох групах.

Аналіз ефективності комбінованої протівірусної терапії у хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу встановив певні залежності від наявності різних генотипів гена IL28B. Так, було виявлено, що стійка вірусологічна відповідь спостерігалась переважно у пацієнтів із С/С генотипом (у 75,33%, випадків) та була в 1,9 та 2,9 рази частіше ніж серед хворих, які були носіями С/Т (39,9%) та Т/Т (25,9%) генотипів гена IL28B ($p = 0,0000$) (рис. 3).

Висновки. Серед хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу 84 (52,26%) в 1,57 рази ніж серед здорових 33 (33,33%) осіб переважають носії С/Т генотипа гена IL28B. ($p < 0,05$).

Наявність С/С генотипа гена IL28B може бути одним з дієвих предикторів ефективності подвійної комбінованої протівірусної терапії у хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу та забезпечувати 75,32% стійкої вірусологічної відповіді/ ($p = 0,0000$).

Перспективи подальших досліджень. На закінчення можна зробити такі висновки, що виділення цього непередбаченого фактора (IL28B) надасть нові можливості досліджень і матиме значний вплив на клінічну діагностику ХГС, прогноз та лікування у цих пацієнтів. Індивідуальні генетичні особливості є набагато більш важливими предикторами ефективності терапії, ніж раса та етнічна належність. Ми вважаємо, що генетичні дослідження відкривають нову еру в вивченні HCV інфекції. Однак, незважаючи на успіхи в генетиці, існує значний розрив між генетичними відкриттями в лабораторії та застосуванням результатів цих досліджень в клінічній практиці,

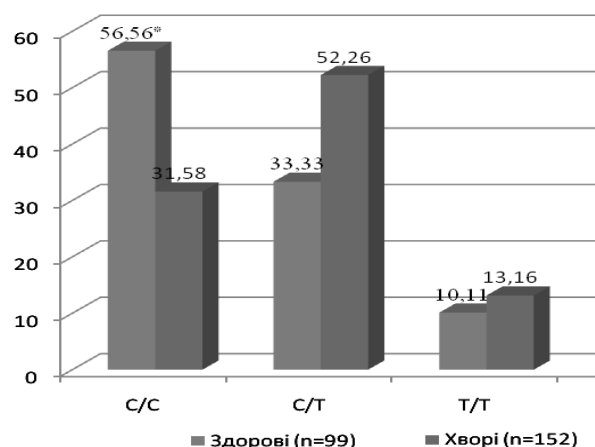


Рис. 2. Частота генотипів IL-28B серед здорових та хворих на ХГС-С, %.

Примітка: * – Різниця між частотами серед здорових і хворих достовірна.

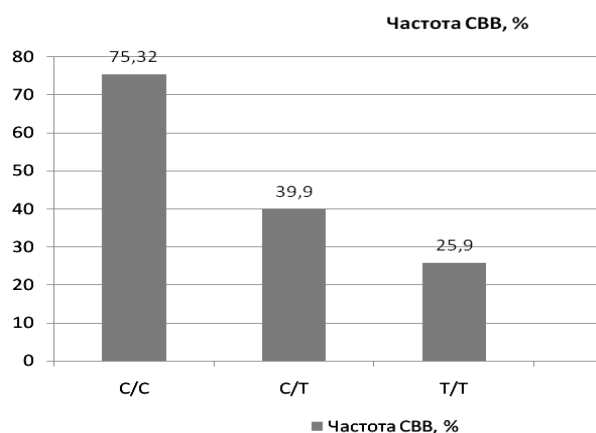


Рис. 3. Частота стійкої вірусологічної відповіді залежно від поліморфізму гена IL-28B, %.

на щастя, цей розрив, вже починає зменшуватись. Необхідні подальші дослідження для вивчення залежності перебігу хронічного гепатиту С від генетичних факторів. Для вирішення цієї задачі доцільним буде визначення зв'язку алельного поліморфізму IL28B з віком, статтю, тривалістю захворювання, ефективністю лікування та особливостями клінічного перебігу ХГС та морфологічними змінами в тканині печінки.

Література

1. Кобрін Т. І. Прогнозування ефективності протівірусної терапії у хворих на хронічний гепатит С / Т. І. Кобрін, Д. Є. Телегін // Інфекційні хвороби. – 2010. – №2(60). – С. 69-79.
2. Costa J. M. IL28b, ITPA, UGT1A1 and prognostic factors of treatment response in patients with chronic hepatitis C / J. M. Costa, M. Munteanu, Ten Ngo Y [et al.] // J. Gastroenterology and Clinic Biology. – 2010. Vol. 35 (3). – P. 457-459.
3. Chung-Feng H. Linkage of the Hepatitis C Virus Genotype and Interleukin-28B Genetic Polymorphisms in Asian Patients / Chung-Feng Huang, Chia-Yen Dai, Jee-Fu Huang // Hepatology. – 2011. – Vol. 53(1). – P. 367-368.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection / J. Hepatology. – 2011. – №55. – P. 245-264.
5. Jacquelyn K. Beals Genetic variant predicts success of treatment in chronic hepatitis C / Jacquelyn K. Beals // J. Nature. – 2009. – Vol. 26(1). – P. 1-2.

-
-
6. Jean Marc Costa IL28B, ITPA, UGT1A1 and prognostic factors of treatment response in patients with chronic hepatitis C / Jean Marc Costa, Mona Munteanu, Yen Ngo Y [et al.] // J. Gastroenterology. – 2010. – № 35. – P. 109.
 7. McCarthy J. J. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin / J. J. McCarthy, J. H. Li, A. Thompson [et al.] // J. Gastroenterology. – 2010. – № 6. – P. 2307–2314.
 8. Morin T. Acute hepatitis C: analysis of a 126-case prospective, multicenter cohort / T. Morin, A. Pariente, P. Lahmek [et al.] // J. Gastroenterology. – № 5. – P. 157–166.
 9. Neukam K. Variation in IL28B predicts response to pegylated IFN plus RV in HIV / K. Neukam, A. Caruz, A. Rivero // J. Hepatology. – 2010. – № 10. – P. 319–457.
 10. Rauch A. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment Failure: a genome-wide association study / A. Rauch, Z. Kutalik, P. Descombes // J. Gastroenterology. – 2010. – № 6. – P. 1338.
 11. Tarik Asselah. Genetic polymorphism and response to treatment in chronic hepatitis C: The future of personalized medicine / Tarik Asselah // Journal of Hepatology. – 2010. – № 5. – P. 452–454.
 12. Rao H. -Y. IL28B Genetic Variants and gender are associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus infection / H. -Y. Rao, D. -G. Sun, R. -F. Yang // J. Viral Hepatology. – 2012. – № 19 (3). – P. 173–181.
 13. Urban T. J. IL28B genotype is associated with differential expression of intrahepatic interferon-stimulated genes in patients with chronic hepatitis C / T. J. Urban, A. J. Thompson, S. S. Bradrick. [et al.] // J. Hepatology. – 2010. – Vol. 52 (6). – P. 96.

УДК 616. 36-002. 2:616-037-08

ПЕРСОНАЛІЗАЦІЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ТА ЇЇ ПРОГНОЗУВАННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С
Романчук К. Ю.

Резюме. Проаналізовано прогностичне значення поліморфізму гена IL28b щодо успішності протівірусної терапії у 152 хворих на хронічний гепатит С (63,8 % чоловіків і 36,2 % жінок).

Молекулярно-генетичний аналіз поліморфізму гена IL-28B (rs12979860), розташованого на відстані 3 тис. пар нуклеотидів від гена IL28B, з використанням полімеразно-цепочечної реакції дозволяє прогнозувати успішність комбінованого протівірусного лікування PegIFN α -2a і рибавирином, а наявність генотипу С/С предиктором стійкої вірусологічної відповіді у хворих з 1-м генотипом вірусу ХГС і забезпечувати 75,32 % стійкої вірусологічної відповіді.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, ген IL-28B, лікування.

УДК 616. 36-002. 2:616-037-08

ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ И ЕЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Романчук К. Ю.

Резюме. Проанализировано прогностическое значение полиморфизма гена IL28b относительно успешности противовирусной терапии у 152 больных хроническим гепатитом С (63,8 % мужчин и 36,2 % женщин).

Молекулярно-генетический анализ полиморфизма гена IL-28B (rs12979860), расположенного на расстоянии 3 тыс. пар нуклеотидов от гена IL28B, с использованием полимеразно-цепочечной реакции позволяет прогнозировать успешность комбинированного противовирусного лечения PegIFN α -2a и рибавирином, а наличие генотипа С/С предиктором стойкого вирусологического ответа у больных с 1-м генотипом вируса ХГС и обеспечивать 75,32 % стойкого вирусологического ответа.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, ген IL-28B, лечение.

UDC 616. 36-002. 2:616-037-08

Personalized Pharmacotherapy and its Prediction in Patients with Chronic Hepatitis C

Romanchuk K. Y.

Summary. The problem of chronic hepatitis C is one of the urgent problems of health protection in Ukraine and all over the world. Due to the rapid spread of infection, the lack of specific prevention, a high frequency of chronicization infection (85 %), frequent adverse effects of disease, costly treatment of chronic hepatitis C and its complications, it is not only medical but also the social and economic problem.

Over the past 15 years, several studies have addressed to the definition of the role of genetic factors in spontaneous clearance, fibrosis progression and response to antiviral combination therapy in patients with CHC. Genome variability plays a significant role in determining the differences of natural resistance and susceptibility to certain microorganisms, the therapeutic response in the treatment of infectious diseases. However, in Ukraine it is not studied and requires further genetic studies to ensure the complete puzzle of the factors that influence on the course of hepatitis C. Identification the factors that can predict the efficacy of treatment makes it possible to adjust the antiviral therapy to reduce the number and severity of adverse side effects, improve quality of life and reduce the cost of treatment. The purpose of the study to set the predictive value of IL28B gene polymorphism as regards the successful antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C.

The article presents the analysis of prognostic value of the gene IL-28b as regards the successful antiviral therapy in 152 patients with chronic hepatitis C (63,8% male and 36,22% of female subjects). Among the patients examined were 95 men and 55 women. The average age of the patients was $(39,46 \pm 3,4)$ years. The control group consisted of 99 healthy individuals of Ukrainian population. The groups were representative of the age and sex. CHC patients and healthy individuals was performed molecular genetic analysis to identify gene polymorphism rs12979860 IL28B. The study was conducted in the laboratory of Human Genomics, Institute of Molecular Biology and Genetics NAS of Ukraine.

Conclusions. The molecular genetic analysis of the polymorphism of gene IL-28B (rs12979860), located on the distance of 3 thousand nucleotides pairs from the gene IL-28b, with the use of chain polymerase reaction, allows prognosis of the future success of the combined antiviral treatment with PegIFN α -2a and ribavirin; the presence of genotype C/C can predict the stable viral response in patients with CHC and provide 75.32% SVR.

IL-28 gene detection will provide new opportunities for research and will have a significant impact on CHC clinical diagnosis, prognosis and treatment of these patients. Individual genetic characteristics are much more important predictors of treatment efficacy than race and ethnicity. We believe that genetic studies open a new era in the study of HCV infection. However, despite the advances in genetics, there is a wide gap between genetic discoveries in the laboratory and the application of research results in clinical practice, fortunately, this gap is beginning to decline. Further research is needed to study the dependence of the course of chronic hepatitis C using genetic factors. To solve this problem would be appropriate to determine polymorphism of IL28B with age, sex, duration of disease, efficacy of treatment and the clinical course of chronic hepatitis C and morphological changes in the liver tissue.

Key words: chronic hepatitis C, gene IL-28B, treatment.

Рецензент – проф. Олійник С. А.

Стаття надійшла 14.08.2013 р.