

УДК 616.36-089.846-092

Влияние полиморфизма интерлейкина 28В на раннюю кинетику HCV у больных, получающих противовирусную терапию после ортотопической трансплантации печени

В.Е. Сюткин¹, В.П. Чуланов², И.В. Карандашова², В.А. Долгин², А.О. Чугунов¹¹НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского²ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Interleukin 28B polymorphism impact on early HCV kinetics in HCV-infected liver transplant recipients undergoing antiviral therapy

V.E. Syutkin, V.P. Chulanov, I.V. Karandashova, V.A. Dolgin, A.O. Chugunov

Цель исследования. Изучить влияние генотипа ИЛ-28В реципиента на *быстрый* (БВО) и *ранний* (РВО) *вирусологический* ответы у реципиентов печени, получающих *противовирусную терапию* (ПВТ) по поводу гепатита С.

Материал и методы. Однонуклеотидные замены в области гена ИЛ-28В (rs8099917 и rs12979860) изучены в мононуклеарах крови 24 реципиентов печени, инфицированных HCV, которые получали ПВТ пегилированным интерфероном альфа с рибавирином ($n=21$) или без рибавирина ($n=3$).

Результаты. У 5 пациентов наблюдался БВО, еще у 10 – полный РВО. В 6 случаях авиремия получена только к 24-й неделе ПВТ, т. е. наблюдался *медленный вирусологический ответ* (МВО). Три пациента не ответили на ПВТ. G-аллель (rs8099917) выявлялся у 3 (20%) из 15 пациентов с полным РВО и у 5 из 6 с МВО ($p=0,014$). Генотип C/C (rs12979860) обнаружен у 6 (40%) больных с полным РВО и ни в одном случае при МВО ($p=0,04$). Группы реципиентов с и без полного РВО были сопоставимы по

Aim. To estimate the impact of recipient IL28B genotypes on rapid (RVR) and early virologic responses (EVR) pattern in liver transplant recipients undergoing *antiviral treatment* (AVT).

Material and methods. Blood samples were screened for *single nucleotide polymorphisms* (SNP) near the IL28B genes (rs8099917 T $\geq$ G and rs12979860 C $\geq$ T) by kit «AmpliSens® Genoscreen-IL28B-FL» (CRIE) in 24 HCV-infected recipients. All the patients underwent pegylated interferon-alfa with ($n=21$) or without ($n=3$) ribavirin at least for 12 weeks.

Results. Five recipients achieved RVR (one has HCV genotype 1 and 4 patients – HCV genotype 2 or 3) and other 10 – complete EVR. In 6 cases slow virologic response (aviremia between 12 and 24 weeks of treatment, SIVR) occurred. Three patients remained non-responders.

G-allele (rs8099917) was present in 3 (20%) out of 15 pts. with complete EVR and in 5 out of 6 patients with SIVR ($p=0.014$). Genotype C/C (rs12979860) was present in 6 (40%) patients with complete EVR and in none of slow-responders (one-sided $p=0.041$).

Сюткин Владимир Евгеньевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Контактная информация для переписки: vsyutkin@rambler.ru

Чуланов Владимир Петрович – кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории вирусных гепатитов

Карандашова Инга Вадимовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Долгин Вадим Александрович – научный сотрудник ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Чугунов Андрей Олегович – кандидат медицинских наук, руководитель Московского центра трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

полу, возрасту, виремии до начала ПБТ, иммуносупрессии (циклоспорин или такролимус), массе тела и индексу массы тела, средней дозе рибавирина. Единственными факторами, влиявшими до начала ПБТ на полный РВО, были генотип HCV (1/не-1) и полиморфизм гена ИЛ-28В.

Заключение. Полиморфизм ИЛ-28В является важным прогностическим фактором МВО у инфицированных HCV реципиентов печени и должен учитываться при планировании длительности ПБТ после трансплантации печени.

Ключевые слова: интерлейкин 28В, пегилированный интерферон, вирус гепатита С, ранняя вирусная кинетика.

The groups of recipients with and without complete EVR were comparable with sex, age, pre-treatment viral load, immunosuppression (cyclosporine vs. tacrolimus), weight and body mass index, and mean ribavirin dose. The only pre-treatment factors which have impact on complete EVR were genotype (1 vs. non-1) and IL28B polymorphisms.

Conclusion. The SNP in IL28B region may predict slow response to AT in post-LTx setting and should be considered when AT duration is planning.

Key words: interleukin 28B, pegilated interferon, hepatitis C virus, early viral kinetics.

Терминальные стадии хронических заболеваний печени, вызванных инфекцией HCV, обуславливают большую часть трансплантаций печени в мире и в России. Возобновление репликации HCV после *ортотопической трансплантации печени* (ОТП) является одной из наиболее частых причин, приводящих к потере трансплантата и смерти реципиентов. *Противовирусная терапия* (ПБТ) препаратами *интерферона* (ИФН) и *рибавирина* (РБВ) остается единственным способом лечения возвратной инфекции HCV, однако после ОТП она менее эффективна, чем у иммунокомпетентных пациентов, и обычно хуже переносится.

Предикторы эффективности ПБТ нечетко определены для каждого конкретного пациента и не позволяют персонализировать терапию. К факторам, влияющим на результаты ПБТ, относят пол, возраст пациента, расовую принадлежность, выраженность фиброза печени, генотип HCV и уровень виремии.

В последние годы в литературе активно обсуждается влияние на эффективность ПБТ генетической вариабельности в области, прилегающей к расположенному в 19 хромосоме гену ИЛ-28В, который кодирует ИФН-λ3. В 2009 г. были опубликованы данные трех *полногеномных исследований связей* (ПИС), выявивших высокую корреляцию между несколькими *однонуклеотидными полиморфизмами* (ОНП) и появлением *стойкого вирусологического ответа* (СВО) на ПБТ у иммунокомпетентных больных *хроническим гепатитом С* (ХГС), инфицированных вирусом 1-го генотипа [8, 13, 14]. Этот же набор ОНП оказался ассоциирован со спонтанным клиренсом HCV в течение острой инфекции [12, 16].

Первые результаты, описывающие связь между ОНП в ИЛ-28В и ответ на ИФН и РБВ, были получены на основании анализа большой популяции пациентов, которым назначалась ПБТ в рамках клинического испытания IDEAL в США. Сообщение D. Ge и соавт. [8] включало анализ 1131 больного гепатитом С, получавшего *пегу-*

лированный ИФН (Пег-ИФН) и РБВ в течение 48 нед. Важным критерием включения в исследование являлась приверженность к терапии: были взяты все пациенты, у которых достигнут СВО, и «неотвечники», получившие не менее 80% запланированной терапии (от доз препаратов и длительности лечения). Полиморфизм rs12979860 оказался тесно связан с СВО как у европеоидов, так и среди афроамериканцев. Найдены также другие варианты ОНП (в том числе rs12980275 и rs8099917), ассоциированные с СВО, но у европеоидов эти связи статистически не отличались от rs12979860. Аллель С в rs12979860 коррелировал с СВО. В подгруппе европеоидов СВО наблюдался в 80% случаев в группе больных с С/С-генотипом и только в 30% — в группе с Т/Т генотипом.

Позднее A.J. Thompson и соавт. [15] повторно проанализировали популяцию D. Ge, включив всех, кому было назначено лечение, без учета приверженности к ПБТ. Такой подход к формированию группы больных не обеспечивал максимальной статистической мощности, но позволил подтвердить клиническую релевантность результатов, ранее сообщенных D. Ge. Важно, что присутствие только одного аллеля С (генотип С/Т) мало влияло на эффективность терапии. При проведении логистической регрессии среди факторов, влиявших до начала ПБТ на вероятность получения СВО, полиморфизм ИЛ-28В (генотип С/С против не-С/С) был наиболее сильным (ОШ 5,2). Если в анализ включались также показатели ранней вирусной кинетики, наиболее сильным прогностическим фактором становился *быстрый вирусологический ответ* (БВО), который, однако, наблюдался только у 14% белых американцев, получавших ПБТ. В подгруппе больных, у которых отмечался БВО, полиморфизм ИЛ-28В сохранял свое прогностическое значение в вероятности получения СВО даже спустя 4 нед после начала терапии.

Другим основополагающим ПИС являлось исследование Y. Tanaka и соавт. [14], изучавших взаимосвязь между изменениями в геноме боль-

ного и ответом на ПБТ в японской популяции. Из 154 пациентов 82 были «неответчиками» на ПБТ. Авторами выявлены два локуса (rs12980275 и rs8099917), расположенных рядом с ИЛ-28В, которые были взаимосвязаны с отсутствием вирусологического ответа. Интересно, что прогностическая ценность этих вариантов в японском исследовании была выше, чем наблюдавшаяся у белых американцев и афроамериканцев. Выявленные ассоциации были воспроизведены в независимой когорте больных и при дальнейшем уточнении наиболее значимыми оказались 7 ОНП, расположенных в этом участке генома. Все они хорошо коррелировали между собой, причем наиболее значимым являлся rs8099917. Вторичный анализ позволил подтвердить связь между rs8099917 и СВО. Таким образом, это исследование позволило подтвердить наличие связи между полиморфизмом ИЛ-28В и как клиренсом HCV, так и отсутствием вирусологического ответа на ПБТ. Кроме того, авторы обнаружили, что в периферических мононуклеарах у лиц с миноритарными аллелями rs8099917 экспрессия ИЛ-28В была снижена. Следует подчеркнуть, что rs12979860 не изучался в данном исследовании, но он расположен в пределах выявленной группы ОНП.

Наконец, третье ПИС проведено исследователями из Австралии (V. Supriah и соавт. [13]). СВО также оказался ассоциирован с rs8099917 ($p=9,25 \times 10^{-9}$; ОШ 1,98; 95% ДИ 1,57–2,52).

Вслед за основополагающими ПИС появилось значительное число публикаций результатов ретроспективных исследований, в которых изучалась связь между выявленными ОНП и эффективностью ПБТ в различных подгруппах больных. А. Mangia и соавт. [10] изучали корреляцию между СВО и полиморфизмом rs12979860 у больных, инфицированных 2-м и 3-м генотипами HCV, получавших ПБТ в течение 12–24 нед. СВО наблюдался в 82% случаев у пациентов с генотипом С/С, в 75% — с генотипом С/Т и только в 58% — с генотипом Т/Т (для тренда $p=0,0046$). В отличие от инфицированных с 1-м генотипом HCV у больных с генотипом С/Т СВО был промежуточным между группами больных с генотипами С/С и Т/Т. Различия между генотипами ИЛ-28В были наибольшими среди тех, у кого отсутствовал БВО. В подгруппе больных, у которых наблюдался БВО (61%), СВО получен в более чем 70% случаев при любом генотипе ИЛ-28В. Напротив, у пациентов без БВО наблюдались существенные различия в частоте СВО в зависимости от генотипа.

Поскольку в ПИС было выявлено большое число ОНП, сильно коррелировавших с СВО, встал вопрос о выборе варианта для дальнейших диагностических исследований. Для европейской и японской популяций больных множественные полиморфизмы были статистически неотличимы от

первоначально выявленного rs12979860. Однако для афроамериканской популяции rs12979860 являлся значительно более важным предиктором ответа, чем остальные полиморфизмы. В частности, в исследовании D. Ge и соавт. rs8099917 не коррелировал с СВО у афроамериканцев (ОШ 0,95; $p=0,7$), а rs12979860 существенно коррелировал ($p=0,002$). Таким образом, на конференции, посвященной фармакогенетике гепатита С, для диагностических исследований в глобальной популяции больных был выбран rs12979860 [2].

Активно изучается влияние полиморфизма ИЛ-28В на эффективность ПБТ и в группе пациентов, перенесших ОТП. Имеются сообщения о влиянии изменчивости генов ИЛ-28В как донора, так и реципиента. Основным исследуемым фенотипом в большинстве работ является СВО. Связь между показателями ранней кинетики HCV и полиморфизмом ИЛ-28В у больных с возвратной инфекцией HCV изучена недостаточно.

Целью работы было изучить влияние ОНП в локусах rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В на показатели ранней вирусной кинетики у больных с инфекцией HCV, получающих ПБТ препаратами пегилированного ИФН и РБВ после ОТП.

Материал и методы исследования

Ретроспективно проанализированы показатели БВО и раннего вирусологического ответа (РВО) у 24 реципиентов печени, получавших ПБТ длительностью 12 и более недель в Московском центре трансплантации печени с 2008 по 2011 г.

Обследуемые (15 мужчин и 9 женщин) перенесли ОТП в связи с терминальными стадиями хронического гепатита С (23) и алкогольным циррозом печени (1). В 23 случаях после операции развилась возвратная инфекция HCV, проявлявшаяся ХГС у 22 реципиентов (в том числе, с формированием цирроза трансплантата у 3) и фиброзирующим холестатическим гепатитом у одной пациентки. У больного, оперированного по поводу алкогольного цирроза печени, после ОТП развился гепатит С *de novo*.

Средний возраст пациентов на момент начала ПБТ — 54 года (от 25 до 61). Лечение было начато в сроки от 3 до 46 мес после ОТП (медиана 10 мес). Масса тела пациентов при начале ОТП составила 78,2 кг (95% ДИ: 71,4; 84,9), индекс массы тела (ИМТ) — 26,2 (95% ДИ: 24,1; 28,3). Длительность наблюдения за больными с момента операции — 30,8 мес (95% ДИ: 24,8; 36,8).

18 пациентов были инфицированы HCV 1-го генотипа, 5 пациентов — 3-го генотипа и 1 пациент — вирусом 2-го генотипа. Средний уровень виремии к началу ПБТ составил $7,15 \log_{10}$ МЕ/мл (95% ДИ: 6,71; 7,59 $\log_{10}$ МЕ/мл). Ни у кого не было сочетанной инфекции HBV или HIV.

Профилактика инфекции CMV во время ПВТ не проводилась.

Двадцать один пациент получал комбинированную ПВТ Пег-ИФН альфа 2а (20 человек) или альфа 2b (1 человек) и РБВ, двое — монотерапию Пег-ИФН альфа 2а и один пациент — монотерапию Пег-ИФН альфа 2b. Доза Пег-ИФН альфа 2а была 180 мкг/нед у всех, кроме одной больной, которая получала 135 мкг/нед. Доза Пег-ИФН альфа 2b составляла 1–1,2 мкг/кг/нед. Средняя доза РБВ, полученная 21 пациентом в первые 12 нед ПВТ, составила 10,1 мг/кг/сут (95% ДИ: 8,6; 11,6).

На момент начала ПВТ больные получали монокомпонентную иммуносупрессивную терапию — такролимус (16) и циклоспорин А (8). Базовые концентрации такролимуса поддерживались на уровне 5–12 нг/мл, циклоспорина — 80–150 нг/мл.

В 23 из 24 случаев виремия HCV исследовалась на 4-й неделе ПВТ. Под БВО понималась авиремия после 4-й инъекции Пег-ИФН. У всех больных количественно и качественно определялась виремия HCV на 12-й неделе лечения. Авиремия в эти сроки квалифицировалась как *полный РВО* (пРВО), снижение виремии в 100 и более раз — как *неполный РВО* (нРВО), снижение менее чем в 100 раз или сохранение на прежнем уровне — отсутствие ответа. В этих случаях ПВТ прекращалась. Когда наблюдался нРВО, содержание HCV определялось также на 24-й неделе лечения. При достижении авиремии вирусологический ответ квалифицировался как *медленный* (МВО).

Молекулярно-биологические исследования проводились на базе ЦНИИ эпидемиологии (ЦНИИЭ). Количественное определение РНК HCV осуществлялось с использованием наборов реагентов «АмплиСенс® HCV-FRT» и «АмплиСенс® Монитор HCV-FRT» (ЦНИИЭ) соответственно. Генотипирование HCV проводили с помощью набора реагентов «АмплиСенс® HCV-1/2/3-FL» (ЦНИИЭ). Для определения ОНП в локусах rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В применялся набор реагентов «АмплиСенс® Геноскрин-IL28В-FL» (ЦНИИЭ).

Для сравнения количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента, имеющих распределение, отличное от нормального, — критерий

Холмогорова—Смирнова. Для сравнения частот качественных бинарных признаков применялся двусторонний точный критерий Фишера. Все расчеты проводились с использованием программного пакета STATISTICA 8.0

Результаты исследования

Быстрый вирусологический ответ на ПВТ наблюдался у 5 пациентов (у одного с 1-м генотипом HCV, у одного со 2-м генотипом и у 3 с 3-м генотипом). Полный РВО отмечен у 10 больных, неполный — у 6 (во всех 6 случаях трансформировался в МВО), отсутствовал ответ у 3 человек.

По полиморфизму rs8099917 пациенты распределялись следующим образом: генотип Т/Т — у 15 (62,5%), генотип Т/Г — у 8 (33,3%), генотип Г/Г — у одного (4,2%). Распределение по полиморфизму rs12979860 было таким: генотип С/С наблюдался в 7 (29,2%) случаях, генотип С/Т — в 13 (54,2%), генотип Т/Т — в 4 (16,7%). Генотип С/С (rs12979860) у всех 7 пациентов сочетался с генотипом Т/Т (rs8099917). Генотип Т/Т (rs12979860) в одном случае сочетался с генотипом Т/Т (rs8099917), в 2 — с генотипом Т/Г и в одном — с генотипом Г/Г. Варианты ответа на ПВТ в зависимости от полиморфизма ИЛ-28В представлены в табл. 1.

Авиремия к 12-й неделе зарегистрирована у 15 больных (включая 5 пациентов, у которых она была получена уже к 4-й неделе ПВТ). Аллель G (rs8099917) присутствовал у 3 (20%) из них и у 5 (83%) из 6 больных с МВО ($p=0,014$). Генотип С/С (rs12979860) определялся у 6 (40%) из 15 пациентов с авиремией на 12-й неделе и ни у одного из 6 с МВО ($p=0,083$).

Из 18 больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, у 9 наблюдался пРВО. Аллель G (rs8099917) присутствовал у 2 (22%) из них. Все 6 пациентов с МВО, у 5 (83,3%) из которых выявлялся аллель G, также были инфицированы HCV 1-го генотипа ($p=0,037$). Генотип С/С (rs12979860) определялся у 4 (44%) из 9 больных с пРВО и 1-м генотипом HCV и ни у одного из 6 пациентов с МВО ($p=0,079$).

Группы больных с и без пРВО были сопоставимы по полу, возрасту, массе тела, сроку начала ПВТ после ОТП, виремии, характеру иммуносу-

Таблица 1

Ответ на ПВТ в зависимости от полиморфизма ИЛ-28В

Ответ	rs8099917		rs12979860	
	Т/Т (n=15)	Т/Г или Г/Г (n=9)	С/С (n=7)	С/Т или Т/Т (n=17)
БВО	4	1	2	3
пРВО	8	2	4	6
МВО	1	5	0	6
Отсутствие	2	1	1	2

Таблица 2

Влияние различных факторов до начала ПБТ на вероятность пРВО

Фактор	M±SD или частота (%) у больных с пРВО, n=15	M±SD или частота (%) у больных с нРВО или без ответа, n=9	p
Генотип 1	9 (60%)	9 (100%)	0,052
Пол, муж.	11 (73%)	4 (44%)	>0,1
Возраст лет	52,7±7,9	49,6 ±10,4	>0,1
Доза РБВ, мг/кг/сут	10,0±3,6	10,3±3,8	>0,1
Масса тела, кг	81,3±15,2	73±16,7	>0,1
ИМТ	26,3±4,2	26,2±6,4	>0,1
Виремия, log ₁₀ МЕ/мл	7,0±1,0	7,3±1,1	>0,1
Начало ПБТ, месяц после ОТП	12,3±9,3	13,6±12,6	>0,1
Иммуносупрессия (такролимус)	8 (53%)	8 (89%)	>0,1
Полиморфизм rs8099917 (G)	3 (20%)	6 (67%)	0,036
Полиморфизм rs12979860 (C/C)	6 (40%)	1 (11%)	>0,1

прессивной терапии (такролимус, циклоспорин). Факторами, статистически значимо влиявшими на вероятность получения пРВО до начала ПБТ, являлись генотип HCV и полиморфизм rs8099917. Наличие аллеля G снижало вероятность достижения авиремии к 12-й неделе ПБТ (табл. 2).

Обсуждение результатов исследования

Стойкий вирусологический ответ, т. е. авиремия через 6 мес после окончания ПБТ, служит общепринятой суррогатной конечной точкой в исследованиях, посвященных анализу эффективности лечения больных гепатитом С [5].

В последнее время получены убедительные доказательства высокой корреляции между сроками достижения авиремии в процессе ПБТ (ранней кинетикой вируса) и вероятностью получения СВО. Быстрый вирусологический ответ является самым сильным прогностическим фактором достижения последнего. Полный ранний вирусологический ответ также хорошо коррелирует с СВО. Эти данные позволили обосновать концепцию «лечения в зависимости от ответа», на которой базируется современная терапия ХГС. В ряде проспективных исследований показано, что у больных, инфицированных HCV 1-го генотипа с МВО, увеличение продолжительности ПБТ до 72 нед приводит к увеличению частоты СВО [1]. Таким образом, в качестве исследуемого фенотипа нам представляется вполне обоснованным выбор показателей ранней вирусной кинетики (БВО, РВО) при оценке влияния фармакогенетических факторов на эффективность ПБТ.

Группа больных, перенесших ОТП, особенно сложна для фармакогенетических исследований, поскольку требует учета влияния изменений в геноме не только реципиента, но и донорского

органа. M.R. Charlton и соавт. [3] провели ретроспективный анализ когорты, включавшей 60 пациентов с возвратной инфекцией HCV, получавших ПБТ после ОТП. В ДНК донора и реципиента исследовался полиморфизм rs12979860. СВО оказался сильно связан с генотипом ИЛ-28В: при генотипе С/С реципиента 58% против 47% при генотипе С/Т, при генотипе С/С донора СВО был получен в 59% случаев против 30% при генотипе С/Т. Ни у одного пациента с генотипом Т/Т реципиента или донора СВО не наблюдался. При проведении регрессионного анализа генотипы С/С донора и реципиента оказались значимыми и независимыми факторами, влияющими на СВО. В процессе исследования пар «донор–реципиент» – «генотип С/С – не-С/С» наименьшая частота СВО (16%) наблюдалась в парах с не-С/С генотипом реципиента и донора, увеличивалась, если реципиент (донор) имели генотип С/С (42 и 50%) и была максимальной, если и реципиент, и донор имели генотип С/С (86%).

Сравнительное влияние полиморфизма ИЛ-28В донора и реципиента на эффективность ПБТ после ОТП различными авторскими коллективами оценивается по-разному. Так, испанские ученые отводят главное место генотипу реципиента. Согласно их исследованиям полиморфизма rs12979860 и rs8099917 у 128 больных, получавших ПБТ после ОТП, СВО регистрировался значительно чаще у реципиентов с генотипом С/С (59%), чем с генотипами С/Т или Т/Т (25%, $p=0,002$). Аналогичные результаты получены и для rs8099917. Генотип донора также влиял на эффективность терапии, особенно у реципиентов с благоприятным генотипом [4]. С.М. Lange и соавт. [9], напротив, сообщают о преобладающей роли генотипа донора в получении ответа на ПБТ.

В нашей группе больных аллель G в rs8099917 был ассоциирован с МВО. Авторы из Германии,

изучавшие влияние полиморфизма rs8099917 реципиента на эффективность ПБТ после ОТП [6], отметили, что среди успешно леченных больных аллель G встречался значительно реже, а генотип G/G не наблюдался. Исследования Т. Fukuhara и соавт. [7] также подтверждают важную роль полиморфизма rs8099917 как донора, так и реципиента в получении СВО. Экспрессия мРНК ИЛ-28В в печени была значительно ниже у реципиентов и доноров с миноритарными аллелями (Т/G или G/G) в rs8099917.

В большинстве упомянутых исследований в качестве фенотипа изучался СВО, поэтому выводы имеют определенные ограничения. Анализ затруднен в связи с необходимостью выполнения реципиентами полного курса терапии при адекватных дозах препаратов и длительности ПБТ. Поскольку часть пациентов вынуждена прервать лечение или уменьшить дозы препаратов из-за развития побочных эффектов, количество доступных для анализа наблюдений сокращается, что позволяет предполагать неоднородность изученных подгрупп.

На запланированную длительность терапии существенно влияет ранняя вирусная кинетика: в ряде случаев быстрый вирусологический ответ дает возможность сократить продолжительность лечения, в то время как медленный — увеличить ее. В повседневной практике мы руководствуемся данными исследований ранней вирусной кинетики для планирования длительности ПБТ. Результаты наших исследований позволяют предусмотреть продолжительность ПБТ еще до ее начала. К настоящему времени количество сообщений, посвященных анализу ранней кинетики HCV при проведении ПБТ после ОТП, ограничено. С.М. Lange и соавт. [9] изучили влияние на раннюю кинетику HCV и эффективность ПБТ полиморфизма rs12979860 у 47 реципиентов печени, перенесших ОТП. Генотип С/С донора был связан с БВО, полным РВО и СВО ($p < 0,05$), генотип С/С реципиента — только с БВО.

Механизм, объясняющий взаимосвязь вариантов гена ИЛ-28В и спонтанного или индуцированного ПБТ клиренса HCV, пока не ясен. Исследования М.Р. Charlton и соавт. [3] позволяют предположить, что полиморфизм ИЛ-28В может влиять как на врожденные (гепатоциты донора), так и на приспособительные (непаренхиматозные клетки реципиента) иммунные механизмы действия ИФН, поскольку с частотой СВО были ассоциированы генотипы ИЛ-28В как донора, так и реципиента. Это подтверждается

исследованиями А.У. Newmann и соавт. [11], показавшими, что во время ПБТ у больных ХГС с благоприятным генотипом ИЛ-28В (С/С) значительно ускоряется первая фаза ранней вирусной кинетики, отражающая гибель вирионов. В то же время существует влияние полиморфизма гена ИЛ-28В на вторую фазу вирусной кинетики, отражающую гибель инфицированных гепатоцитов под действием механизмов приспособительного иммунитета. В исследовании А.Д. Thompson и соавт. [15] после начала ПБТ у пациентов с генотипом С/С (rs12979860) наблюдалось более существенное снижение виремии HCV в первые 28 дней, чем у больных с генотипами С/Т или Т/Т. Среди больных с генотипом С/С снижение виремии HCV в первые 28 дней после начала терапии было более значительным у европеоидов, чем у афроамериканцев.

Белок, кодируемый ИЛ-28В — ИФН- $\lambda 3$, один из трех ИФН 3-го типа. Интерфероны этого типа вырабатываются организмом в ответ на стимулы, также запускающие выработку ИФН 1-го типа и активирующие общий JAK/STAT (Янус-киназа/передатчик сигнала и активатор транскрипции) сигнальный путь. Основное различие между ИФН 1-го и 3-го типа заключается в том, что рецепторы к последнему присутствуют только на гепатоцитах, но отсутствуют на костномозговых CD34+ клетках-предшественниках. ИФН- λ подавляет репликацию HCV *in vitro*, противовирусная активность рекомбинантного ИФН- $\lambda 1$ (ИЛ-29) была подтверждена также в клинических испытаниях первой фазы у больных, инфицированных HCV 1-го генотипа. Возможно, что углубленное изучение полиморфизма ИЛ-28В приведет к созданию новых противовирусных препаратов, которые радикально улучшат возможности ПБТ, в том числе после ОТП.

Заключение

Ранняя кинетика HCV у больных, получающих после ортотопической трансплантации печени лечение Пег-ИФН и РБВ, в значительной степени определяется полиморфизмом ИЛ-28В реципиента. Наличие аллеля G в rs8099917 препятствует получению авиремии к 12-й неделе терапии, у таких пациентов чаще наблюдается медленный вирусологический ответ. Для достижения стойкого ответа у больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, являющихся носителями аллеля G, целесообразно проведение более длительных (72 нед) курсов противовирусной терапии.

Список литературы

1. Сюткин В.Е. Новые возможности повышения эффективности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С // Инфекционные болезни. — 2009. — Т. 7, № 2. — P. 55–59.
2. Afdhal N.H., McHutchison J.G., Zeuzem S. et al. Hepatitis C pharmacogenetics: state of the art in 2010 // Hepatology. — 2011. — Vol. 53, N 1. — P. 336–345.
3. Charlton M.R., Thompson A., Veldt B.J. et al. Interleukin-28B polymorphisms are associated with histological recurrence and treatment response following liver transplantation in patients with hepatitis C virus infection // Hepatology. — 2011. — Vol. 53, N 1. — P. 317–324.
4. Coto-Llerena M., Perez-Del-Pulgar S., Crespo G. et al. Donor and recipient IL28B polymorphisms in HCV-infected patients undergoing antiviral therapy before and after liver transplantation // Am. J. Transplant. — 2011. — Vol. 11, N 5. — P. 1051–1057.
5. Dienstag J.L., McHutchison J.G. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130, N 1. — P. 225–230.
6. Eurich D., Boas-Knoop S., Ruehl M. et al. Relationship between the interleukin-28b gene polymorphism and the histological severity of hepatitis C virus-induced graft inflammation and the response to antiviral therapy after liver transplantation // Liver Transpl. — 2011. — Vol. 17, N 3. — P. 289–298.
7. Fukuhara T., Taketomi A., Motomura T. et al. Variants in IL28B in liver recipients and donors correlate with response to peg-interferon and ribavirin therapy for recurrent hepatitis C // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 139, N 5. — P. 1577–1585.
8. Ge D., Fellay J., Thompson A.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // Nature. — 2009. — Vol. 461, N 7262. — P. 399–401.
9. Lange C.M., Moradpour D., Doehring A. et al. Impact of donor and recipient IL28B rs12979860 genotypes on hepatitis C virus liver graft reinfection // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 55, N 2. — P. 322–327.
10. Mangia A., Thompson A.J., Santoro R. et al. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 139, N 3. — P. 821–827.
11. Neumann A.U., Bibert S., Haagmans B.L. et al. DITTO-HCV Group. IL28B polymorphism is significantly correlated with IFN anti-viral effectiveness already on first day of pegylated interferon-A and ribavirin therapy of chronic HCV infection [Abstract 2011] // J. Hepatol. — 2010. — Vol. 52 (suppl. 1). — P. 468.
12. Rauch A., Kutalik Z., Descombes P. et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 138, N 4. — P. 1338–1345.
13. Suppiah V., Moldovan M., Ahlenstiel G. et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy // Nat. Genet. — 2009. — Vol. 41, N 10. — P. 1100–1104.
14. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M. et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C // Nat. Genet. — 2009. — Vol. 41, N 10. — P. 1105–1109.
15. Thompson A.J., Muir A.J., Sulkowski M.S. et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 139, N 1. — P. 120–129.
16. Ueda Y., Takada Y., Marusawa H. et al. Clinical features of biochemical cholestasis in patients with recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation // J. Viral. Hepatol. — 2010. — Vol. 17, N 7. — P. 481–487.

УДК 616.36-002.1-06:616.36-008.811.6

Алгоритм ведения пациента с острым холестатическим гепатитом

(Клиническое наблюдение)

Т.А. Деева, Е.Н. Герман, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

(Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, УКБ № 2, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко)

Algorithm of management of patients with acute cholestatic hepatitis (Clinical case presentation)

T.A. Deyeva, Ye.N. German, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin

Цель публикации. На примере клинического наблюдения показать алгоритм ведения и обследования пациентов с холестатическим синдромом.

Особенности клинического наблюдения. Пациент самостоятельно длительное время бесконтрольно принимал различные настои и лекарственные травы (в том числе чай, привезенный из Китая; чистотел). На фоне этого через несколько недель появились жалобы на выраженную общую слабость, желтушность кожных покровов и склер, кожный зуд, нарушение (инверсия) сна. Зафиксировано многократное повышение уровня сывороточных трансаминаз и маркеров холестаза. Диагностирован острый холестатический гепатит, развившийся на фоне приема травяных настоев и чистотела. В результате проведенной терапии (дезинтоксикационные препараты, урсодезоксихолевая кислота) и отмены всех возможных гепатотоксических средств у пациента постепенно регрессировали клинические симптомы заболевания и отмечена положительная динамика лабораторных показателей.

Заключение. В представленном случае в распознавании этиологии заболевания печени решающую роль сыграли тщательный сбор анамнеза и анализ всех возможных причин заболевания, что может быть ключевым пунктом в диагностическом поиске и дальнейшей тактике ведения больного.

Ключевые слова: холестаз, фитопрепараты, травы, биологически-активные добавки, гепатотоксичность, побочные действия.

The aim of publication. To show diagnostic and treatment algorithm for patients with cholestatic syndrome by the example of clinical case.

Features of clinical case. The patient self treated for a long time by various infusions and medicinal herbs (including the Chinese tea; celandine) with no medical control. On a background of such treatment within several weeks symptoms of severe general weakness, jaundice of skin and scleras, pruritus, disorders (inversion) of sleep have appeared. Multiple elevation of serum transaminase level and markers of cholestasis was revealed. The acute cholestatic hepatitis was diagnosed, that developed on a background of herbal infusions and celandine intake. As a result of the carried out therapy (desintoxication preparations, ursodeoxycholic acid) and cancellation of all possible hepatotoxic agents symptoms of disease gradually regressed and improvement of laboratory parameters was marked.

Conclusion. In the submitted case a main role in recognition of an etiology of liver disease have played by careful taking of past history and analysis of all possible causes of disease, that can be the key point in diagnostic search and choice of patient management tactics.

Key words: cholestasis, plant-based preparations, herbs, biologically active additives, hepatotoxic, side effects.

Деева Татьяна Андреевна — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация для переписки: tak.to@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1