

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА**

РОМАНЧУК КАТЕРИНА ЮРІЇВНА

УДК 616.36-002.2:616-037-08

**ПЕРСОНАЛІЗАЦІЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ТА ЇЇ ПРОГНОЗУВАННЯ У
ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С**

14.01.13 – інфекційні хвороби

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Вінниця - 2016

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано у Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: Заслужений лікар України,
доктор медичних наук, професор
Мороз Лариса Василівна,
Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри
інфекційних хвороб з курсом епідеміології.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Рябокоть Олена Вячеславівна,
Запорізький державний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб;
доктор медичних наук, професор

Чабан Тетяна Володимирівна,
Одеський національний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб.

Захист відбудеться 6 червня 2016 р. о «10-00» годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Автореферат розісланий 29 квітня 2016 р

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Н. І. Токарчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Хронічна HCV - інфекція залишається однією з основних проблем сучасної інфектології та гепатології. Незважаючи на значні успіхи в діагностиці, прогнозуванні та лікуванні, кількість хворих на хронічний гепатит С (ХГС) та HCV - індукований цироз печінки невинно зростає та становить у теперішній час, згідно даних різних авторів від 5 до 20 % (Громова Н. И. и др., 2012; Kamal S. M. et al., 2014) Сучасна терапія ХГС забезпечує можливість отримання стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) у 50 - 65 % хворих, при цьому її ефективність є вищою при наявності у пацієнта 2 та 3 генотипів вірусу – 70 - 80 %, у хворих з 1-м генотипом вона становить лише 40 - 50 % (Swain M. G. et al., 2010). На ефективність комбінованої подвійної противірусної терапії (ПВТ) ХГС впливає низка факторів як вірусу (перш за все початковий рівень вірусного навантаження та його динаміка протягом лікування), так і організму людини (ступінь фібротичних змін у тканині печінки, вік, маса тіла, супутня патологія) (Ashgar H. A. et al., 2008; Lindh M. et al., 2011; Mangia A. et al., 2011).

В останній час серед факторів, що впливають на перебіг ХГС і особливо на відповідь на комбіновану ПВТ, як найвагоміші, розглядаються генетичні особливості інфікованої людини. Вже визначено асоціацію поліморфізму різних генів (IL-1, IL-6, MMP-2, АПФ) з особливостями перебігу захворювання та швидкістю формування фіброзу печінки (Мороз Л. В. та ін., 2013; Яцик І. В. та ін., 2013). Активно ведуться пошуки генетичних факторів, що можуть зумовлювати спонтанний або індукований лікуванням кліренс HCV - інфекції у хворих на ХГС. Дослідження останніх років, що проводились і в рамках багатоцентрових клінічних випробувань, встановили майже вдвічі вищу частоту СВВ на ПВТ серед хворих на ХГС носіїв С/С генотипу гену IL-28В у його полінуклеотидній послідовності rs12979860, порівняно з носіями Т/Т генотипу (Beals J. K. et al., 2009; Thomas D. L. et al., 2009; Rauch A. et al., 2010). Більшість вчених вказує, що С/С генотип може бути одним з основних предикторів досягнення СВВ у хворих на ХГС, незалежно від початкового рівня вірусного навантаження, стадії фіброзу печінки та етнічної належності (Jean Marc Costa et al., 2010). Однак поширеність генотипів гену IL-28В у різних популяціях населення, особливо Східної Європи та України, зокрема, до останнього часу залишається недостатньо вивченою, а існуючі дані суперечливі.

Незважаючи на те, що незалежні GWAS (genome-wide association study) дослідження визначили варіанти в ділянці гена IL-28В, що тісно пов'язані зі спонтанним кліренсом ВГС та кліренсом, індукованим лікуванням (Thomas D. L. et al., 2009; Fumio Imazeki et al., 2010), механізми, за допомогою яких генотипи гена IL-28В впливають на вірусологічний кліренс, залишаються невизначеними. Відкриття в 2013 році дослідниками нового гена IFNL4 показало, що в порівнянні з rs 12979860, ss 469415590 більш тісно пов'язаний з кліренсом ВГС у осіб африканського походження (Prokunina-Olsson L. et al., 2013). Проте подібні дослідження серед європейців малочисельні та не дають повноти картини в даному питанні.

Тому, можливість прогнозування ефективності комбінованої ПВТ у хворих на ХГС, інфікованих 1-м генотипом вірусу, з урахуванням поліморфізму генів IL-

28В та IFNL4 є доцільною та потребує подальшого вивчення та уточнення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України і є фрагментом науково - дослідної роботи даної кафедри "Особливості перебігу вірусних та бактеріальних інфекцій в залежності від генетичних, морфологічних та метаболічних факторів" (№ держреєстрації 0114U003922).

Мета дослідження: підвищити ефективність комбінованої противірусної терапії ХГС шляхом розробки методики прогностичної математичної моделі її персоналізації на підставі визначення нових генетичних маркерів.

Завдання дослідження:

1. Визначити частоту комбінацій алельних варіантів генів IL-28В та IFNL4 у хворих на хронічний гепатит С та здорових осіб.
2. Визначити наявність клінічних особливостей перебігу хронічного гепатиту С у залежності від носійства різних комбінацій алельних варіантів генів IL-28В та IFNL4.
3. Встановити морфологічні особливості структури печінки у хворих на ХГС у залежності від різних комбінацій алельних варіантів генів IL-28В та IFNL4.
4. Оцінити ефективність комбінованої противірусної терапії в залежності від різних комбінацій алельних варіантів генів IL-28В та IFNL4.
5. Прогнозування ефективності комбінованої противірусної терапії в залежності від генетичних факторів.

Об'єкт дослідження: хронічний вірусний гепатит С.

Предмет дослідження: клініко-біохімічні, молекулярно-біологічні та молекулярно-генетичні (rs 12979860 поліморфізм гена IL-28В та ss 469415590 поліморфізм гена IFNL4) показники; результати інструментальних методів дослідження; морфологічні зміни в печінці у хворих на ХГС.

Методи дослідження: епідеміологічні, клінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-біологічні, молекулярно-генетичні, морфологічні методи дослідження та УЗД. Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою пакету програм Mathcad 2000 Professional s/n EN902006DS2125B (персональна версія, ліцензована Dan Kirshner & Oleksandr Ocheredko, US), «STATISTICA 6,0» (належить ЦНІТ імені М. І. Пирогова, ліцензійний № АХХR910А374605FA) та "Microsoft Excel".

Наукова новизна дослідження. Вперше в Україні були отримані дані щодо частоти комбінацій алельних варіантів генів IL-28В та IFNL4 серед здорових громадян України та хворих на ХГС.

На основі комплексного обстеження були визначені клінічні особливості перебігу ХГС у залежності від носійства різних комбінацій алельних варіантів генів IL28В та IFNL4. Доведено, що при носійстві С/С генотипу гена IL-28В спостерігаються в 1,26-1,68 рази вищі показники холестазу, цитолізу та низький рівень вірусного навантаження.

Поглиблено уявлення про морфологічні прояви деструкції печінки у хворих на ХГС у залежності від різних комбінацій алельних варіантів генів IL-28В та IFNL4. Виявлений зв'язок ступеня активності запального процесу в тканині печінки

з наявністю окремих генотипів генів IL 28B та IFNL4.

Уточнено наукові дані щодо ефективності комбінованої противірусної терапії ХГС, яка загалом досягалася в 51,48 % хворих, інфікованих 1-м генотипом вірусу та її залежності від різних комбінацій алельних варіантів генів IL-28B та IFNL4. Встановлено, що частіше СВВ досягалась у хворих на ХГС, які були носіями С/С генотипу гена IL-28B та ТТ/ТТ генотипу гена IFNL4.

На основі розробленої МСМС моделі встановлена прогностична вірогідність досягнення СВВ у хворих на ХГС за генетичними та клінічними детермінантами.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновані нові генетичні предиктори ефективності ПВТ у хворих на ХГС.

Розроблена прогностична модель ефективності ПВТ ХГС на основі визначення поліморфізму генів IL-28B та IFNL4, що дасть змогу персоналізувати та підвищити ефективність лікування хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу.

Впровадження результатів дослідження в практику Результати дослідження впроваджено в практику роботи інфекційних відділень Міської клінічної лікарні м. Вінниці №1 та Вінницької центральної районної клінічної лікарні, гепатологічного відділення Хмельницької інфекційної міської лікарні, Хмельницької центральної районної лікарні та Дунаєвської центральної районної лікарні.

Наукові розробки за матеріалами дисертації використовуються в навчальному процесі кафедр інфекційних хвороб з курсом епідеміології та дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертація виконана на базі кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України. У процесі виконання наукової роботи дисертантом самостійно здійснений патентно - інформаційний пошук, опрацьовані вітчизняні та зарубіжні літературні джерела з проблеми, що вивчається, розроблена реєстраційна карта хворого на ХГС. Отримані дані систематизовано, проаналізовано та статистично оброблено. Автором самостійно написано всі розділи дисертації, зроблено висновки і надані практичні рекомендації. Під час роботи над дисертацією автор самостійно проводила клінічне обстеження хворих, у повному обсязі оволоділа методиками проведення біохімічних, молекулярно-генетичних досліджень, що використовувалися у рамках даної роботи. Молекулярно - генетичні дослідження з визначенням генотипів генів IL-28B та IFNL4 проводились в Інституті молекулярної біології і генетики НАНУ, відділі геноміки людини (зав. відділом проф. Лівшиц Л. А.). Морфологічне дослідження біоптатів печінки виконувалося на кафедрі патологічної анатомії ВНМУ ім. М. І. Пирогова (зав. каф. д. мед. н. Гаврилюк А. А.). Статистична обробка отриманих результатів досліджень здійснювалася дисертантом на кафедрі соціальної медицини та організації охорони здоров'я ВНМУ ім. М. І. Пирогова під керівництвом професора Очередька О. М.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації висвітлені на: XVI з'їзді терапевтів України (Київ, 2010); VI міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (Вінниця, 2013); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Змішані інфекційні і паразитарні хвороби» (Івано-Франківськ, 2013);

Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД» (Алушта, 2013), VII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клінічна фармакологія та фармакотерапія захворювань в світлі доказової медицини» (Вінниця, 2013), Всеукраїнській конференції «Актуальні інфекційні захворювання. Діагностика. Лікування та профілактика» (Київ, 2014).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових робіт, з них 5 – у фахових журналах, рекомендованих МОН України, і 1 – у зарубіжному фаховому журналі та 6 – у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та з'їздів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 165 сторінках машинописного тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій. Список використаних джерел представлено на 28 сторінках, він включає 66 публікацій кирилицею та 171 латиницею. Дисертація ілюстрована 33 таблицями та 19 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Нами було обстежено 169 хворих на ХГС, які протягом 2008 - 2015 рр. перебували диспансерному обліку та лікуванні у Вінницькому гепатологічному центрі, в інфекційному відділенні лікарні МКЛ № 1 м. Вінниці, МКЛ № 5 м. Києва та ХМІЛ м. Хмельницького та склали основну групу. За статевою структурою хворих переважали чоловіки – 99 (58,58 %), середній вік становив $39,5 \pm 2,47$ років. До контрольної групи ввійшло 99 практично здорових осіб з української популяції, які були ідентичні за віковою та статевою належністю. Всі особи, які приймали участь у дослідженні, підписували інформовану згоду.

Діагноз ХГС був виставлений згідно класифікації МКБ - 10 і підтверджений виявленням у крові обстежених сумарних anti - HCV протягом шістьох місяців, антитіл до структурних та не структурних білків HCV: anti - HCVcor, anti - HCVNS3, anti - HCVNS4, anti - HCVNS5 (імуноферментний аналіз на тест-системах Вектор Бест Росія та фірми Орженікс (Ізраїль) методом імуноблотінгу), проведенням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з якісним та кількісним визначенням HCV - RNA (на тест - системах НПФ ДНК - технологія, Росія), генотипуванням HCV (на тест - системах Амплісенс, Росія).

Усім хворим оцінювали показники основних біохімічних синдромів – цитолізу, холестазу та печінково - клітинної недостатності. Оцінка синдрому цитолізу включала в себе визначення активності трансаміназ – АЛТ, АСТ уніфікованими методами Райтмана - Френкеля та ЛДГ методом Севела - Товарека. При оцінці синдрому холестазу визначали вміст загального, прямого та непрямого білірубину уніфікованим методом Єндрасика - Грофа-Клегхорна, ГГТ за швидкістю вивільнення 4-нітроаніліну з γ -глутамілнітроанілідом та лужної фосфатази колориметричним методом з р-нітрофенолом. Оцінка синдрому печінково - клітинної недостатності проводилась визначенням вмісту загального білку

(мікробіуретовий метод), альбуміну (уніфікований метод з бромкрезоловим зеленим), холестерину та величини протромбінового індексу уніфікованим методом Ілька. Зазначені дослідження здійснювались на базі лабораторії кафедри інфекційних хвороб ВНМУ ім. М. І. Пирогова.

У сироватці крові хворих визначали вміст антинуклеарних антитіл (ANA) методом ІФА (UBI Magiwell et Clarc Laboratories, США) на тест - системах «Трініті Біотех» (США), для виключення аутоімунного гепатиту та вміст α -фетопроतेїну для оцінки ризику виникнення ГЦК (IMMUNOTECH, Франція). Дослідження проводились в Українському лікувально - діагностичному центрі (м. Київ).

Для визначення поліморфізму гена IL28B та диференційного аналізу алельних варіантів проводили гідроліз ампліфікованої послідовності rs 12979860 ендонуклеазою рестрикції Hpy81.

Визначення поліморфізму гена ss 469415590 IFNL4 було проведено за методикою Кучеренко А. М., Лівшиц Л. А. та Пампухи В. М. (Kucherenko A. M. et al., 2014) з використанням сайт - специфічної ПЛР. Дослідження проводилось у лабораторії відділу геноміки людини Інституту молекулярної біології та генетики НАН України (зав. відділом проф. Лівшиц Л. А.).

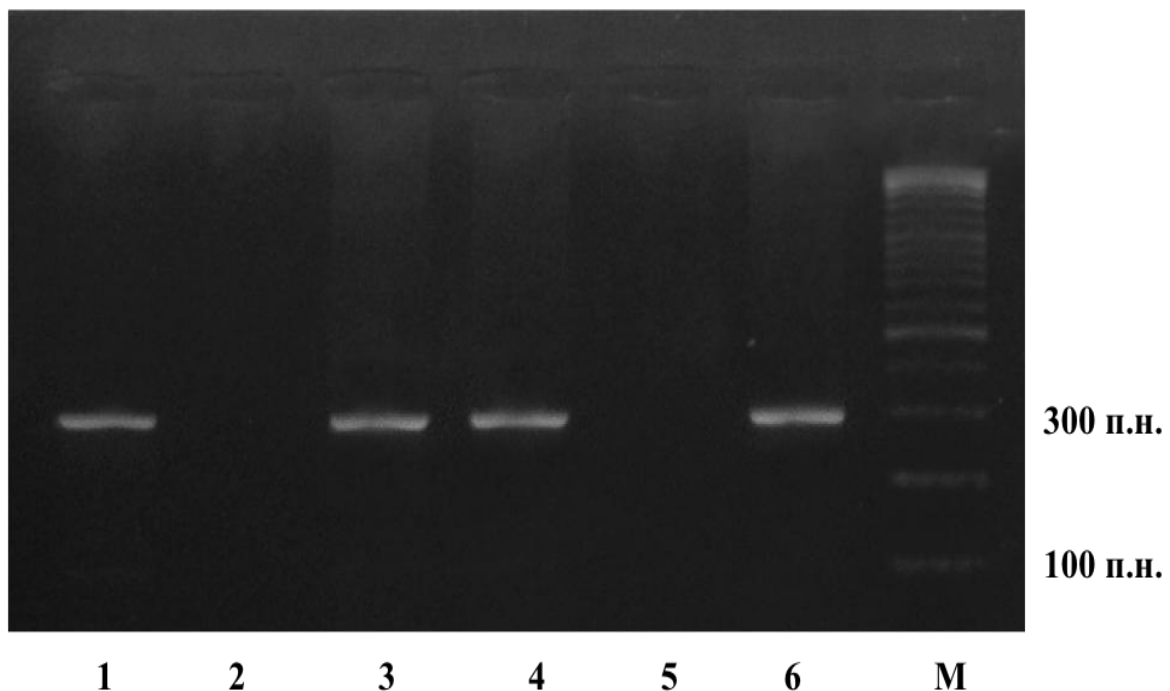


Рис. 1. Електрофореграма розділення фрагментів ПЛР-продукту гена *IFNL4*, в 2%-ому агарозному гелі.

Примітки:

1. М – маркер молекулярної маси (100 п.н.);
2. 1, 2 – ТТ/ТТ (гомозигота);
3. 3, 4 – ТТ/ΔG (гетерозигота);
4. 5, 6 – ΔG/ΔG (гомозигота);

Для оцінки гістологічної картини ураження печінки при ХГС проводилась пункційна біопсія печінки (ПБП) під УЗД - контролем голками «UNICUT G16»

фірми «Bard» (Німеччина) та «Tru-Cut G14» фірми «Allegiance» (США) з визначенням ступеня активності некротозапального процесу та стадії фіброзу за METAVIR. Використовували загальногістологічні методики фарбування: гематоксилін - еозином, трихромним методом Масона та пікрофуксином за Ван Гізоном. Імуногістохімічні дослідження проводились з використанням моноклональних антитіл до α -ізоформи гладком'язового актину (α -SMA) Мо a-Hu Alpha Smooth Muscle Actin, Clone 1A4 та системи візуалізації DAKO EnVision+ з діамінобензидином («ДАКО» – Данія) на кафедрі патологічної анатомії і судової медицини з основами права Запорізького державного медичного університету.

Усі пацієнти з ХГС отримували комбіновану ПВТ ПЕГ-ІФН α -2a з рибавірином та були інфіковані виключно 1-м генотипом вірусу. Оцінка ефективності ПВТ проводилась згідно вітчизняних та міжнародних узгоджувальних документів («Клінічний протокол надання клінічної допомоги хворим на хронічні гепатити» №271 від 13.06.2005, EASL 2008).

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою пакету програм «STATISTICA 6,0», «Microsoft Excel», «Mathcad 2000 Professional s/n EN902006DS2125B» (персональна версія, ліцензована Dan Kirshner & Oleksandr Ocheredko, US).

Результати дослідження та обговорення. Проведений молекулярно-генетичний аналіз поліморфізму rs 12979860 гена IL-28B серед здорових осіб встановив, що більше половини з них (55,55 %, 55 осіб) були носіями С/С генотипу, 34,34 % (34 особи) – носіями С/Т генотипу. Лише 10,11 % (10 осіб) виявились носіями Т/Т генотипу гена IL-28B.

Таблиця 1

Частота виявлення поліморфізму rs12979860 гена IL-28B у хворих на ХГС та здорових осіб

rs12979860 поліморфізм гена IL-28B	Здорові, n=99		Хворі на ХГС, n=169	
	Абс.	%	Абс.	%
С/С	55	55,55*	61	36,09
С/Т	34	34,34	83	49,11
Т/Т	10	12,4	25	14,8
Алель С	72,72		60,56	
Алель Т	27,78		39,44	

Примітка. * - $p < 0,05$ між здоровими та хворими на ХГС.

Серед обстежених пацієнтів з ХГС найчастіше зустрічалися носії С/Т генотипу гена IL28B (rs 12979860), яких виявилось 83 особи (49,11 %). Носії С/С генотипу гена IL28B виявлялися у 36,09 % (61 особа) хворих на ХГС, що було в 1,54 рази рідше, ніж серед здорових осіб. Найрідше серед обстежених хворих на ХГС зустрічалися носії Т/Т генотипу гена IL-28B (14,8 %, 25 осіб). Алель С гена IL28B переважала у хворих на ХГС та виявлялася більше, ніж у половини обстежених – 60,56 %. При проведенні молекулярно - генетичного аналізу поліморфізму ss 469415590 гена IFNL4 було виявлено, що як серед здорових осіб

української популяції, так і серед обстежених хворих на ХГС майже половина були носіями гетерозиготного ТТ/ΔG генотипу гена IFNL4 (49,5 %, 49 осіб та 49,25 %, 33 особи відповідно). Носіями - гомозиготами ТТ/ТТ генотипу були 33 (33,33 %) здорові особи та 23 (34,33 %) хворих на ХГС. Найменша кількість осіб в обох групах були носіями ΔG/ΔG генотипу: 17,17 % (17) здорових та 16,43 % (11) пацієнтів з ХГС.

Нами були встановлені зв'язки між основними клінічними проявами ХГС та поліморфізмом rs 12979860 гена IL28B. Хворі з Т/Т генотипом у 1,98 рази частіше скаржилися на підвищену втомлюваність, ніж носії С/С генотипу. Наявність телеангіектазій у 2,4 рази частіше виявлялися при С/Т генотипі, ніж при С/С.

Було виявлено, що найвищі рівні показників цитолізу визначалися в групі хворих з С/С генотипом гена IL28B. Так, вміст АЛТ у сироватці крові був у 1,68, АСТ – в 1,65, ЛДГ – в 1,62 рази, відповідно, вищими серед обстежених хворих, які були носіями С/С генотипу гена IL-28B, ніж у носіїв Т/Т генотипу.

Серед основних показників синдрому холестазу достовірна різниця у обстежених хворих на ХГС була виявлена лише щодо рівнів загального та прямого білірубіну при поліморфізмі гена IL-28B. Так, рівень загального білірубіну в сироватці крові в групі хворих, носіїв генотипу С/С гена IL-28B був в 1,26 рази вищий у порівнянні з групою з Т/Т генотипом. Рівень непрямого білірубіну в даній групі також був у 1,27 рази вищий.

Аналізу рівнів показників синдрому печінково - клітинної недостатності у хворих на ХГС при наявності поліморфізму гена IL-28B було виявлено, що рівень альбуміну у пацієнтів при генотипі Т/Т був в 1,03 рази нижчим, порівняно з С/Т генотипом. Рівень холестерину в сироватці крові серед носіїв С/С генотипу гена IL-28B був в 1,08 рази вищим порівняно з носіями С/Т генотипу. І, навпаки, носії С/Т генотипу мали в 1,55 та 1,11 рази вищий рівень α-фетопротейну порівняно з Т/Т та С/С генотипами, відповідно.

Серед хворих на ХГС з наявністю високого вірусного навантаження носії Т/Т генотипу IL-28B зустрічалися в 2, 49 рази частіше, ніж серед хворих з низьким навантаженням. В той же час, в групі пацієнтів з низьким навантаженням в 4.85 рази частіше спостерігалися носії С/С генотипу, в порівнянні з носіями Т/Т генотипу гена IL-28B.

Більше третини хворих на ХГС, яким була проведена ПБП, мали мінімальні морфологічні ознаки некрозапальної активності в тканині печінки (A1) (33,78 %, 25 біоптатів). У половині отриманих біоптатів виявлялася помірна активність запального процесу (A2) (50 %, 37 зразків), що зустрічалось в 3,08 рази частіше вираженої запальної активності (A3). Найменша кількість хворих мала ознаки вираженої запальної активності в тканині печінки (16,22%, 12 зразків).

Встановлено, що найбільша кількість хворих з мінімальною некрозапальною активністю були носіями Т/Т генотипу, частка яких була в 2,02 рази більшою, порівняно з носіями С/С генотипу. Серед хворих, при морфологічному дослідженні біоптатів яких виявлялася виражена запальна активність, не було носіїв Т/Т генотипу гена IL-28B.

При визначенні залежності ступеня некрозапальної активності від поліморфізму гена IFNL4 були встановлені достовірні відмінності лише в групі

хворих, у яких виявлялась помірна некрозапальна активність. Серед них у 2,38 рази більше було носіїв ТТ/ТТ генотипу в порівнянні з носіями ТТ/ΔG генотипу.

Найважливішим доказом руйнування печінки в осередках імуноклітинного кілінгу гепатоцитів, в активних зонах перипортальних імуноклітинних «ступінчастих некрозів» та порто - портальних і порто - центролобулярно - портальних імуноклітинних «мостоподібних некрозів» була значна кількість у цих структурах клітин цитотоксичної дії.

Оцінка ефективності комбінованої ПВТ у пацієнтів з ХГС виявила, що СВВ була отримана у 51,48 % обстежених хворих (87 осіб). Пацієнти - респондери в 2,49 рази частіше досягали РВВ порівняно з нон - респондерами. Серед хворих – респондерів також в 6,94 частіше спостерігалась повна РВВ.

Виявлено, що 65,52 % (57 осіб) хворих на ХГС, у яких була отримана СВВ, мали перед початком лікування низьке вірусне навантаження, що було в 1,9 разів частіше, ніж у осіб з високим вірусним навантаженням (34,48 %, 30 осіб відповідно). Навпаки, в групі пацієнтів, у яких не була отримана СВВ, переважали хворі з початковим високим вірусним навантаженням (63,41 %, 52 особи), що було в 1,73 рази більше, ніж хворих з низьким вірусним навантаженням (36,59 %, 30 осіб).

Проведений аналіз зв'язку основних клінічних проявів ХГС з можливістю отримати СВВ встановив достовірну різницю в частоті виникнення лише двох симптомів: підвищеної втомлюваності, що в 1,26 разів зустрічалась частіше серед пацієнтів групи, які не досягли СВВ (69,51 % проти 55,17 % відповідно) та нудоти, що в 2,3 рази частіше зустрічалась серед пацієнтів, що досягли СВВ (31,03 % та 13,41 % відповідно).

Серед показників цитолізу у обстежених хворих на ХГС підвищення рівня АЛТ у 2,5 рази частіше зустрічалось серед групи респондерів, ніж серед пацієнтів, які не відповіли на терапію – 58,5 % проти 23 % відповідно. Частка хворих з мінімальною гістологічною активністю А1 за METEVIIR була в 2,8 рази більша серед нон - респондерів. Серед хворих на ХГС, які досягли СВВ, в 2,5 та 4,8 рази більше було пацієнтів з гістологічною активністю А2 та А3, ніж серед хворих, які не досягли СВВ.

Нами було встановлено, що СВВ досягалась у пацієнтів з ХГС, які були носіями С/С генотипу (77,05 %, 47 осіб) в 1,9 та 3,2 рази частіше, ніж серед хворих, які були носіями С/Т (40,96 %, 34 особи) та Т/Т (24 %, 6 осіб) генотипів гена ІL28В відповідно. Серед осіб, що не досягли СВВ переважали носії Т/Т генотипу (76 %, 19 осіб), яких було в 3,3 та 1,29 рази більше, ніж пацієнтів з С/С та С/Т генотипами (табл. 2).

Найбільша кількість хворих, що досягли СВВ були носіями ТТ/ТТ генотипу гена ІFNЛ4 (82,61 %, 19 осіб), яких було в 3,03 рази більше, ніж носіїв ΔG/ΔG генотипу та в 1,70 рази, ніж носіїв ТТ/ΔG генотипу. Поліморфний варіант ΔG/ΔG гена ІFNЛ4 був асоційований з поганою відповіддю на ПВТ. Найбільша частка хворих з цим генотипом не досягли СВВ (72,73 %, 8 осіб), яких було в 4,18 разів більше, ніж носіїв ТТ/ТТ генотипу та в 1,41 рази більше, ніж носіїв ТТ/ΔG генотипу (рис. 2).

Розподіл хворих на ХГС в залежності від відповіді на ПВТ при rs 12979860 поліморфізмі гена IL-28В

Хворі на ХГС	Хворі на ХГС							
	Усі, n=169		3 СС генотипом, n=61		3 СТ генотипом, n=83		3 ТТ генотипом, n=25	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I група хворих, що досягли СВВ	87	51,48	47	77,05*	34	40,96*	6	24*
II група хворих, що не досягли СВВ	82	48,52	14	22,95**	49	59,04**	19	76**

Примітки:

1. * - $p < 0,01$ між хворими на ХГС з С/С та Т/Т, С/С та С/Т генотипами;
2. ** - $p < 0,05$ між хворими на ХГС з С/С та Т/Т, С/С та С/Т генотипами

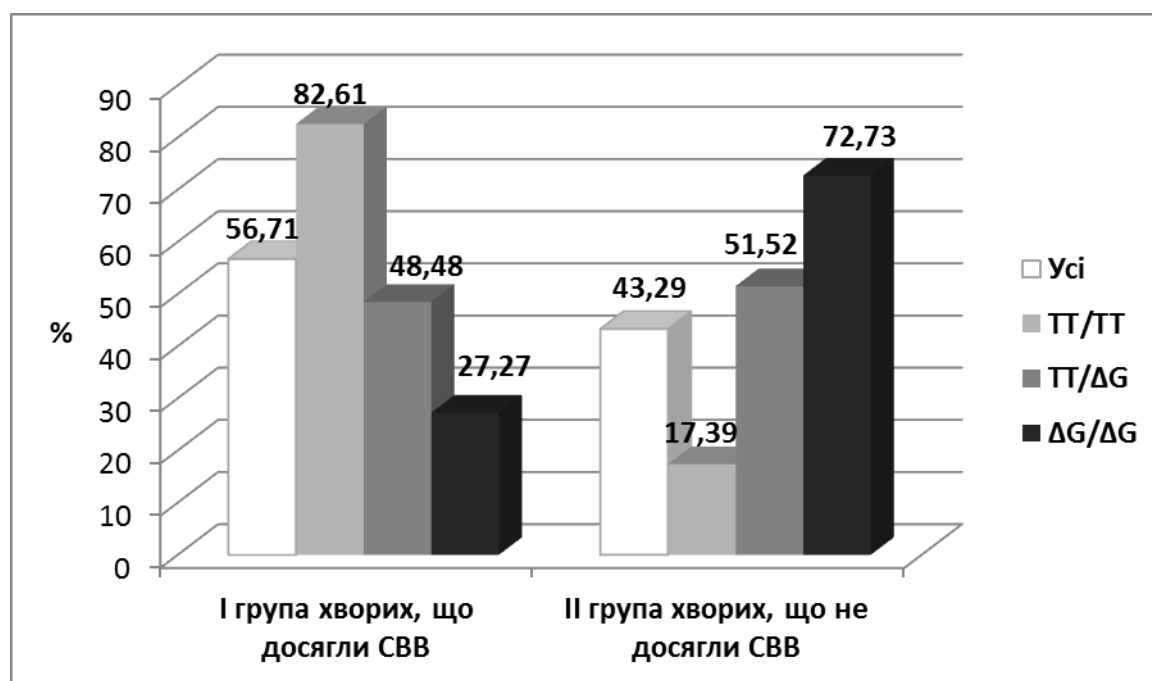


Рис. 2. Залежність відповіді на ПВТ від поліморфізму гена ss469415590 IFNL4

Примітка. * - $p < 0,05$ між хворими на ХГС з ТТ/ТТ та ΔG /ΔG генотипами.

Носії С/С генотипу у 2,8 рази частіше досягали ШВВ порівняно з групою пацієнтів з Т/Т генотипом. Також пацієнти з С/С генотипом гена IL-28В в 1,59 та 3,02 рази частіше досягали РВВ порівняно з пацієнтами, носіями Т/Т та С/Т генотипів відповідно.

Частка хворих з ТТ/ТТ генотипом гена IFNL4, що досягла ШВВ, була в 3,44 та 5,74 рази більшою, ніж у осіб з ТТ/ΔG та ΔG/ΔG генотипами відповідно. Носії ТТ/ТТ генотипу також у 1,5 рази частіше досягали РВВ порівняно з носіями ΔG/ΔG генотипу.

Створення прогностичної моделі вірогідності досягнення СВВ на лікування у

хворих на ХГС за генетичними та клінічними детермінантами виявило, що достовірно зменшує вірогідність СВВ порівняно з генотипом С/С гена ІЛ-28В лише носійство генотипа Т/Т означеного гена. Із парціальних регресійних ефектів достовірним виявився лише ефект bIL28B[3] із медіанним значенням -1,604, оскільки 0 знаходився поза межами 95 % інтервалу [-3,614; -0,0846].

Було встановлено, що поліморфізм гена IFNL4 (ТТ, ТG і GG) достовірно корелює з поліморфізмом гена ІЛ28В (СС, СТ і ТТ), при цьому парціальні регресійні ефекти високо достовірні із медіанними значеннями -5,04 та -2,22, 0 знаходилися далеко за межами 95 % інтервалів [-6,702; -3,585] та [-3,44; -1,043].

Іншою важливою достовірною детермінантою виявилось вірусне навантаження до початку лікування. Це підтверджено достовірним ефектом bVL з від'ємним значенням медіани постеріорного розподілу -1,241 та межами 95 % інтервалу довіри [-3,061; -0,3245]. Відповідне співвідношення шансів 3,46. Тобто, при початковому вірусному навантаженні, що перевищує 600 000, шанс досягнення СВВ зменшується в 3,46 разів.

Проведений за результатами ROC (Receiver operating characteristic) аналіз виявив, що межі розсіяння ROC значень досить вузькі і навіть нижня частина розподілу відстоїть далеко від діагоналі, тобто мала глибокий профіль, що набагато ефективніше, ніж середні значення, що утворюють класичну ROC криву, свідчать про високу прогностичну валідність моделі.

ВИСНОВКИ

1. Подвійна комбінована противірусна терапія є стандартом лікування ХГС у переважній більшості країн та забезпечує СВВ у 40 - 50 % хворих, які інфіковані 1-м генотипом вірусу. Серед основних факторів, що впливають на ефективність ПВТ, особливу роль відіграють генетичні особливості організму. Механізми, за допомогою яких генотипи гена ІЛ-28В впливають на вірусологічний кліренс, залишаються невизначеними

2. Серед обстежених пацієнтів з ХГС 49,11 % хворих виявились носіями С/Т генотипу гена ІЛ28В (rs 12979860), С/С генотип гена ІЛ28В спостерігався у 36,09 % хворих, що було в 1,54 рази менше, ніж серед здорових осіб. Найрідше серед обстежених хворих на ХГС зустрічалися носії Т/Т генотипу гена ІЛ28В (14,8 %). Алель С гена ІЛ28В переважала у хворих на ХГС та виявлялася більше, ніж у половини обстежених (60,56 %). Серед хворих 49 осіб (49,25 %) були носіями гетерозиготного ТТ/ΔG генотипу гена IFNL4, 34,32 % – гомозиготами ТТ/ТТ генотипу, найменша кількість (16,43 %) були носіями ΔG/ΔG генотипу.

3. Хворі з Т/Т генотипом гена ІЛ28В у 1,98 рази частіше скаржилися на підвищену втомлюваність, ніж носії С/С генотипу. Наявність телеангіектазій у 2,4 рази частіше виявлялися при С/Т генотипі, ніж С/С генотипі гена ІЛ28В. Найвищі рівні показників цитолізу спостерігалися в групі хворих на ХГС, які були носіями С/С генотипу гена ІЛ-28В. Так, вміст ЛДГ, АЛТ, АСТ в сироватці крові були в 1,62, 1,68 і 1,65 рази, відповідно, вищими серед даних хворих, ніж серед носіїв Т/Т генотипу. Серед показників холестазу рівень білірубіну в сироватці крові в групі хворих, носіїв генотипу С/С гена ІЛ-28В був у 1,26 рази вищим у порівнянні з

групою з Т/Т генотипом. Носії С/Т генотипу мали в 1,55 та 1,11 рази вищий рівень α -фетопротеїну, порівняно з Т/Т та С/С генотипами відповідно. Серед хворих на ХГС з високим вірусним навантаженням носії Т/Т генотипу ІL-28В зустрічалися в 2,49 рази частіше, ніж серед хворих з низьким навантаженням. У той же час, у групі пацієнтів з низьким навантаженням у 4,85 рази частіше спостерігалися носії С/С генотипу в порівнянні з носіями Т/Т генотипу гена ІL-28В.

4. Найбільша кількість хворих з мінімальною некрозапальною активністю в тканині печінки були носіями Т/Т генотипу гена ІL-28В, частка яких у 2,02 рази більша порівняно з носіями С/С генотипу. В той же час носіїв даного генотипу не було серед хворих, при морфологічному дослідженні біоптатів яких визначена виражена запальна активність. Серед пацієнтів з помірною активністю запального процесу в тканині печінки в 2,38 рази більше було носіїв Т/Т генотипу гена IFNL4 в порівнянні з носіями ТТ/ Δ G генотипу. Мікроскопічними проявами деструкції печінки була наявність імуноклітинного кілінгу гепатоцитів у часточках, а також наявність активних перипортальних імуноклітинних «ступінчастих некрозів» та порто - портальних і порто - центрлобулярно - портальних імуноклітинних «мостоподібних некрозів».

5. Стійка вірусологічна відповідь досягалась у 1,9 та 3,2 рази частіше у пацієнтів з ХГС, інфікованих 1-м генотипом вірусу, які були носіями С/С генотипу, ніж серед хворих, які були носіями С/Т та Т/Т генотипів гена ІL28В відповідно. Носії ТТ/ТТ генотипу гена IFNL4 в 3,03 рази частіше досягали СВВ, ніж носії Δ G/ Δ G генотипу. Аналіз залежності типу відповіді на ПВТ від поліморфізму гена ІL-28В виявив, що носії С/С генотипу у 2,8 рази частіше досягали ШВВ порівняно з групою пацієнтів з Т/Т генотипом. Також пацієнти з С/С генотипом гена ІL-28В в 1,59 і 3,02 рази частіше досягали РВВ порівняно з пацієнтами, носіями Т/Т та С/Т генотипів відповідно. Хворі з ТТ/ТТ генотипом гена IFNL4 в 3,44 та 5,74 рази частіше досягали ШВВ в порівнянні з носіями ТТ/ Δ G та Δ G/ Δ G генотипами відповідно. Носії ТТ/ТТ генотипу також у 1,5 рази частіше досягали РВВ порівняно з носіями Δ G/ Δ G генотипу гена IFNL4.

6. Створення прогностичної МСМС моделі вірогідності досягнення СВВ на лікування у хворих на ХГС за генетичними та клінічними детермінантами довело, що наявність поліморфізму гена ІL-28В Т/Т суттєво (в 4,97 рази) зменшує шанси досягнення СВВ у хворих на ХГС порівняно з поліморфізмом С/С. Постеріорний розподіл парціальних регресійних ефектів $a_{IL28B[1]}$ та $a_{IL28B[2]}$ встановив, що поліморфізм гена IFNL4 (ТТ, ТG і GG) достовірно корелює з поліморфізмом гена ІL28В (СC, СТ і ТТ), тобто вищі коди гену IFNL4 (ТG і GG) корелюють з вищими кодами поліморфізму гена ІL28В (СТ і ТТ). Отримані дані вказують на більшу вірогідність досягнення СВВ за наявності часткової ($b_{Resp[2]}= 2,424$), ранньої ($b_{Resp[3]}=2,752$) та швидкої ($b_{Resp[4]}= 3,312$) вірусологічної відповіді порівняно з її відсутністю. Відповідні співвідношення шансів становлять 11,29, 15,67 та 27,4.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Усім хворим на ХГС у комплексному обстеженні перед початком лікування слід визначати rs 12979860 поліморфізм гена ІL-28В та ss 469415590 поліморфізм гена IFNL4. У хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу, які є носіями С/С генотипу

гена IL28B та ТТ/ТТ генотипу гена IFNL4 можливо призначення подвійної комбінованої терапії з вірогідністю досягнення СВВ 77,05 % - 82,61 %.

Доцільним є використання в практичній діяльності лікарів - інфекціоністів та гастроентерологів створеної прогностичної МСМС моделі вірогідності досягнення СВВ на лікування у хворих на ХГС за генетичними та клінічними детермінантами. Високі показники чутливості (96,5 %) та специфічності (93,9 %) створеної моделі доводять її ефективність для практичного застосування.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Прогностичне значення поліморфізму гена IL-28B щодо успішності противірусної терапії у хворих на хронічний гепатит / Л.В. Мороз, В.М. Дудник, Л.А. Лівшиц, В.Н. Пампуха, К.Ю. Романчук // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 2 (58). – С. 24–26. *(Особистий внесок – узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).*

2. Романчук К. Ю. Персоналізація фармакотерапії та її прогнозування у хворих на ХГС / К.Ю. Романчук // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 3, Т.1 (102). – С. 180–183.

3. Мороз Л. В. Прогнозування ефективності фармакотерапії хворих на хронічний гепатит С залежно від генетичних факторів/ Л.В. Мороз, К.Ю. Романчук // Проблеми військової охорони здоров'я. – 2013. – № 39.– С. 244–249. *(Особистий внесок – узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).*

4. Мороз Л.В. Прогнозирование фармакотерапии хронического гепатита С в зависимости от полиморфизма гена IL-28B / Л.В. Мороз, К.Ю. Романчук // Азейбарджанский Журнал Метаболизма. – 2014. – № 4. – С. 23–27. *(Особистий внесок – узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).*

5. Мороз Л. В. Прогнозирование фармакотерапии хронического гепатита С в зависимости от полиморфизма гена IL-28B / Л.В. Мороз, К.Ю. Романчук // Актуальная Инфектология. – 2014. – №3 (4). – С. 39–41. *(Особистий внесок – узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).*

6. Поліморфізм гена IFNL4 – новий фармакогенетичний маркер ефективності терапії хронічного вірусного гепатиту С / А.М. Кучеренко, К.Ю. Романчук, В.М. Пампуха, Л.В. Мороз, Л.А. Лівшиць // Гепатологія. – 2015. – № 1. – С. 21–26. *(Особистий внесок – узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).*

7. Прогностическое значение полиморфизма гена IL–28B в успешности противовирусной терапии у больных с хроническим гепатитом С / Л.В. Мороз, В.М. Дудник, Л.А. Лившиц, В.Н. Пампуха, К.Ю. Романчук // Гепатология сегодня : материалы XVI Ежегодного конгресса, 21-23 марта 2011 г. – Москва, 2011. – С. 72–73. *(Особистий внесок – узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).*

8. Мороз Л. В. Персоналізація фармакотерапії та її прогнозування у

хворих на хронічний гепатит С / Л.В. Мороз, К.Ю. Романчук // Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України, 3-4 жовтня 2013 р. – Алушта, 2013. – С. 104–106. *(Особистий внесок – узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).*

9. Романчук К. Ю. Персоналізація фармакотерапії та її прогнозування у хворих на ХГС / К.Ю. Романчук // Мат. VI міжнародної наук.-практ. конф. молодих вчених, 17-18 травня 2013 р. – Вінниця, 2013. – С. 95–96. *(Особистий внесок – узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).*

10. Романчук К. Ю. Персоналізація та прогнозування фармакотерапії у хворих на хронічний гепатит С в залежності від генетичних факторів / К.Ю. Романчук // Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини, (19-20 червня 2013 р.). – Суми, 2013. – С. 93–95. *(Особистий внесок – узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).*

11. Мороз Л. В. Персоналізація та прогнозування фармакотерапії у хворих на хронічний гепатит С в залежності від генетичних факторів / Л.В. Мороз, К.Ю. Романчук // Матеріали VII Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю з клінічної фармакології, (25-26 листопада 2013р.). – Вінниця, 2013. – С. 195–196. *(Особистий внесок – узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).*

12. Мороз Л. В. Поліморфізм гена IFNL4 – новий прогностичний маркер ефективності терапії пацієнтів з хронічним гепатитом С / Л.В. Мороз, К.Ю. Романчук, А.М. Кучеренко, В.М. Пампуха, Л.А. Лівшиць // Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці : матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України, (7-9 жовтня 2015р.). – Тернопіль, 2015 р. – С. 43–44. *(Особистий внесок – узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).*

АНОТАЦІЯ

Романчук К. Ю. Персоналізація фармакотерапії та її прогнозування у хворих на хронічний гепатит С. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2016.

Дисертаційна робота здобувача присвячена дослідженню прогностичної ролі поліморфних варіантів генів IL-28B та IFNL4 щодо ефективності противірусної терапії у хворих на хронічний гепатит С.

У дисертаційній роботі наведено визначення предикторів ефективності противірусної терапії у хворих на ХГС на основі оцінки клініко-біохімічних, серологічних, молекулярно-біологічних та молекулярно-генетичних (rs 12979860 поліморфізм гена IL-28B та ss 469415590 поліморфізм гена IFNL4) показників та морфологічних змін у тканині печінки.

На основі комплексного обстеження були визначені клінічні особливості

перебігу ХГС залежно від носійства різних комбінацій алельних варіантів генів IL-28В та IFNL4.

З'ясовано, що у хворих на ХГС С/С генотип гена IL-28В зустрічався в 1,54 рази рідше, ніж у здорових осіб.

Хворі з Т/Т генотипом гена IL-28В у 1,98 рази частіше скаржилися на підвищену втомлюваність, ніж носії С/С генотипу. Наявність телеангіектазій у 2,4 рази частіше виявлялися при С/Т генотипі гена IL-28В, ніж при С/С. Доведено, що при носійстві С/С генотипу гена IL-28В спостерігаються вищі показники цитолізу, холестазу та низький рівень початкового вірусного навантаження. Носії С/Т генотипу мали в 1,55 та 1,11 рази вищий рівень α -фетопротеїну порівняно з Т/Т та С/С генотипами.

Найбільша кількість хворих з мінімальною некрозапальною активністю в тканині печінки були носіями Т/Т генотипу гена IL-28В, частка яких в 2,02 рази більша порівняно з носіями С/С генотипу.

Була проведена оцінка ефективності комбінованої противірусної терапії ХГС у залежності від різних комбінацій алельних варіантів генів IL-28В та IFNL4. Встановлено, що СВВ досягалась у 3,03 рази частіше у хворих на ХГС, які були носіями ТТ/ТТ генотипу гена IFNL4, ніж у носіїв $\Delta G/\Delta G$ генотипу. СВВ в 1,9 та 3,2 рази частіше досягалась у носіїв С/С генотипу гена IL-28В порівняно з хворими на ХГС, що були носіями С/Т та Т/Т генотипів.

На основі розробленої МСМС моделі встановлена прогностична вірогідність досягнення СВВ у хворих на ХГС за генетичними та клінічними детермінантами.

Ключові слова: хронічний гепатит С, поліморфізм, IL-28В, IFNL4, противірусна терапія.

АННОТАЦИЯ

Романчук Е.Ю. Персонализация фармакотерапии и ее прогнозирование у больных хроническим гепатитом С. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 - инфекционные болезни. - Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова МОЗ Украины, Винница, 2016.

В диссертационной работе приведено определение предикторов эффективности противовирусной терапии у больных ХГС на основе оценки клинико-биохимических, серологических, молекулярно-биологических и молекулярно-генетических (rs 12979860 полиморфизм гена IL-28В и ss 469415590 полиморфизм гена IFNL4) показателей и морфологических изменений в ткани печени.

На основе комплексного обследования были определены клинические особенности течения ХГС в зависимости от носительства разных комбинаций аллельных вариантов генов IL-28В и IFNL4.

Выяснено, что 49,11 % больных ХГС были носителями гетерозиготного С/Т генотипа гена IL-28В. У здоровых в 1,54 раза чаще определялся С/С генотип гена IL-28В, чем у больных ХГС. При определении полиморфизма гена IFNL4 было определено, что как среди здоровых, так и среди больных ХГС почти половина обследованных были носителями гетерозиготного ТТ/ ΔG генотипа (49,5 % и 49,25 % соответственно). Наименьшее количество пациентов были носителями $\Delta G/$

ΔG генотипа гена IFNL4.

Установлено, что носители С/С генотипа гена IL-28В в 1,98 раза реже жаловались на повышенную утомляемость, чем носители Т/Т генотипа. Наличие телеангиэктазий в 2,4 раза чаще определялись при С/Т генотипе гена IL-28В, чем С/С.

У больных ХГС при наличии генотипа С/С гена IL-28В наблюдались более высокие показатели цитолиза, холестаза и низкий уровень начальной вирусной нагрузки. Носители С/Т генотипа имели в 1,55 и 1,11 раза выше уровень α-фетопротеина сравнительно с Т/Т и С/С генотипами.

Установлено, что более трети пациентов с ХГС, которым была проведена ПБП имели минимальные морфологические показатели некрвоспалительной активности в ткани печени А1 (33,78 %). Умеренная активность воспалительного процесса встречалась в 3,08 раза чаще, чем выраженная А3. Носители генотипа Т/Т гена IL-28В в 2,02 раза чаще имели минимальную некрвоспалительную активность, чем больные с С/С генотипом.

При оценки эффективности комбинированной ПВТ у пациентов с ХГС УВО был получен у 51,48% больных (87 человек). Установлено, что 65,52% (57 человек) больных ХГС, у которых был получен УВО, имели перед началом лечения низкую вирусную нагрузку, что было в 1,9 раз чаще, чем у лиц с высокой вирусной нагрузкой (34,48% , 30 человек соответственно).

Среди показателей цитолиза у обследованных больных ХГС повышение уровня АЛТ в 2,5 раза чаще встречалось у группы респондеров, чем среди пациентов, не ответивших на терапию - 58,5% против 23% соответственно. Доля больных с минимальной гистологической активностью А1 за METEVIР была в 2,8 раза больше среди нон - респондеров. Среди больных ХГС, которые достигли УВО, в 2,5 и 4,8 раза больше было пациентов с гистологической активности А2 и А3, чем среди пациентов, не достигших УВО.

Наличие генотипов С/С гена IL-28В и ТТ/ТТ гена IFNL4 ассоциируются с более высоким шансом достижения УВО соответственно в 3,2 и 3,03 раза выше в сравнении с Т/Т и ΔG/ΔG генотипами. Носители С/С генотипа гена IL-28В в 2,8 и 1,59 раза чаще достигали БВО и РВО, чем больные с Т/Т генотипом. Пациенты с ТТ/ТТ генотипом гена IFNL4 в 3,44 и 5,74 раза чаще достигали БВО в сравнении с другими генотипами. Носители ΔG/ΔG генотипа гена IFNL4 в 1,5 раза реже достигали РВО в сравнении с носителями ТТ/ТТ генотипа.

Была разработана прогностическая МСМС возможности достижения УВО на лечение у больных ХГС по генетическим и клиническим детерминантам. На основе постериорного распределения парциальных регрессионных эффектов было определено, что полиморфизм гена IL-28В достоверно коррелирует с полиморфизмом гена IL-28В.

Ключевые слова: хронический гепатит С, полиморфизм, IL-28В, IFNL4, противовирусная терапия.

SUMMARY

Romanchuk K. Y. The Personalization of Pharmacotherapy and Its Prognosis in Patients with Chronic Hepatitis C. The manuscript.

The dissertation for a scientific degree of candidate of medical Sciences on a speciality 14.01.13 – Infectious Diseases. – Vinnytsia National Medical University named after M. I. Pirogov. Ministry of health of Ukraine, Vinnitsa, 2016.

The dissertation is devoted to the prognostic role of polymorphic variants of IL-28B and IFNL4 on the effectiveness of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C.

In the thesis the definitions of predictive factors of efficacy of antiviral therapy in patients with CHC are given. They are based on the evaluation of clinical, biochemical, serological, molecular-biological and molecular-genetic (rs 12979860 gene polymorphism IL-28B and ss 469415590 polymorphism of IFNL4) indices and morphological changes in the liver tissue.

On the basis of a comprehensive survey the clinical features of chronic hepatitis C have been identified, depending on the carrier of different combinations of allelic variants of IL-28B and IFNL4 genes.

It has been found that in patients with CHC C/C the genotype of the IL-28B gene was met 1.54 times less than in healthy people.

Patients with T/T genotype of the gene IL-28B complained of fatigue 1,98 times more often than carriers of the C/C genotype. The presence of teleangiectasy was 2.4 times more prevalent in C/T genotype of the gene IL-28B than C/S. It has been proved that there are higher indicators of cytolysis, cholestasis and low initial viral load in the C/C genotype carrier of the gene IL-28B. Carriers of C/T genotype had 1.55 and 1.11 times higher level of α -fetoprotein compared to T/T and C/C genotypes.

The largest number of patients with minimal necro-inflammatory activity in the liver tissue were the carriers of the T/T genotype of the gene IL-28B, whose share was 2.02 times higher compared to the native C/C genotype.

The efficacy of the combined antiviral therapy in CHC has been evaluated according to different combinations of the allelic variants of IL-28B and IFNL4 genes. It has been established that the STS was achieved 3.03 times more frequently in patients with CHC who were the carriers of the TT/TT genotype of the IFNL4 gene than in carriers of the $\Delta G/\Delta G$ genotype. STS were 1.9 and 3.2 times more often achieved in carriers of C/C genotype of the IL-28B gene, compared to patients with CHC who were the carriers of the C/T and T/T genotypes.

The predictive probability of achieving SVR by patients with CHC with genetic and clinical determinants has been established based on the MCMC model.

Key words: chronic hepatitis C, polymorphism, IL-28B, IFNL4, antiviral therapy.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ	– аланін амінотрансфераза
АПФ	– ангіотензинперетворюючий фермент
АСТ	– аспартат амінотрансфераза
ШВВ	– швидка вірусологічна відповідь
ГГТ	– гамма-глутамілтранспептидаза
ГЦК	– гепатоцелюлярна карцинома
ІФА	– імуноферментний аналіз
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа
ПВТ	– противовірусна терапія
ХГС	– хронічний гепатит С
ANA	– антинуклеарні антитіла
СНС	– хронічний гепатит С
НСV	– вірус гепатиту С

Підписано до друку 27.04.2016 р. Замовл. №094.
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.
Наклад 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ імені М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56.

