Дубинська Галина Михайлівна, Сизова Людмила Михайлівна, Коваль Тетяна Ігорівна, Боднар Вадим Анатолійович

ВПЛИВ КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

Кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією.
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

Dubynska Galyna, Sizova Liudmyla, Koval Tetiana, Bodnar Vadym

THE IMPACT OF CLINICAL AND GENETIC FACTORS ON THE EFFECTIVENESS OF ANTIVIRAL THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C

Department of infectious diseases with epidemiology
HSEEU «Ukrainian medical stomatological academy», Poltava, Ukraine
infectionumsa@ukr.net

Abstact. The study demonstrates the significant association between certain factors (genotype 1 of HCV, age > 40 years, stage of liver fibrosis F3-F4 by METAVIR, leukopenia, elevated levels of gamma-glutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase, rapidly progressive liver fibrosis, "mutant" genotype Asp299Gly of TLR4-gene) and low efficiency of dual antiviral therapy of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin. However, the inclusion of sofosbuvir in therapeutic regimen eliminates the impact of these factors on the effectiveness of treatment.

Актуальність. На даний час подвійна противірусна терапія (ПВТ) хронічного гепатиту С (ХГС) пегильованими інтерферонами (PEG-IFN) і рибавірином (RBV) залишається затвердженим і впровадженим стандартом лікування, який рекомендований як світовими, так і регіональними протоколами. Незважаючи на можливість застосування нових препаратів, ця схема залишається однією з найбільш економічно обґрунтованих в Україні. Останнім часом увагу дослідників привертає пошук як клінічних, так і генетичних предикторів відповіді на ПВТ ХГС. Зокрема вивчаються гени TLR4 та TLR7 та їхній поліморфізм. Однак дані щодо впливу «мутацій» Asp299Gly гена TLR4 і Gln11Leu гена TLR7 на ефективність схеми PEG-IFN+RBV суперечливі, що обумовлює актуальність проведення дослідження в цьому напрямку.

Мета дослідження – визначити клініко-генетичні предиктори ефективності подвійної ПВТ ХГС PEG-IFN+RBV.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети провели проспективне когортне дослідження, в яке увійшли 123 хворих, що завершили курс ПВТ ХГС PEG-IFN+RBV та 24-тижневий термін спостереження. Залежно від ефективності лікування пацієнти були розділені на тих, які досягли – 74 (60,2%) та не досягли – 49 (39,8%) стійкої вірусологічної відповіді

(СВВ). Додатково обстежили 17 пацієнтів, які отримували потрійну ПВТ ХГС, де вказана схема була доповнена препаратом прямої противірусної дії софосбувіром (SOF).

Програма обстеження пацієнтів включала оцінку скарг і анамнестичних даних, які отримували при опитуванні та детальному аналізі медичної документації, фізикальний огляд, загальноклінічне дослідження периферичної крові, визначення біохімічних показників сироватки крові, які характеризують функціональний стан печінки, генотипу ВГС, вірусного навантаження, стадії фіброзу печінки (ФП) за METAVIR.

Поліморфну ділянку Asp299Gly TLR4 генотипували за допомогою ПЛР із використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів на ампліфікаторі «Терцик» (ООО «НПО ДНК-Технология», Росія), поліморфну ділянку Gln11Leu гену TLR7 – методом алель-специфічної ПЛР у режимі реального часу на ампліфікаторі «ДТ Лайт» (ООО «НПО ДНК-Технология», Росія).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми «SPSS 17.0» (США) з використанням методу простої логістичної регресії, а також критерію χ^2 та точного тесту Фішера, залежно від передумов аналізу.

Результати дослідження. В якості потенційних предикторів ефективності ПВТ ХГС PEG-IFN+RBV до її початку розглянули та оцінили 40 загальноклінічних показників, доповнених генетичними маркерами – генотипи TLR4 і TLR7. У результаті проведеного аналізу визначили 8 найбільш значимих факторів ризику (ФР) низької ефективності цієї схеми: підтверджені такі загальновизнані, як 1 генотип ВГС (OR=0,16, p=0,000), вік > 40 років (OR=0,38, p=0,012) та стадія ФП F_3-F_4 за шкалою METAVIR (OR=0,27, p=0,001), а також виявлені додаткові ФР: лейкопенія (OR=0,22, p=0,004), підвищені рівні γ-глутамілтранспептидази (ГГТП) та лужної фосфатази (ЛФ) (OR=0,28, p=0,001 та OR=0,02, p=0,015 відповідно), швидко прогресуючий ФП (OR=0,34, p=0,005) та «мутантний» генотип Asp299Gly гена TLR4 (OR=0,32, p=0,029). Загалом частота досягнення СВВ при наявності зазначених предикторів виявилась достовірно нижчою та складала менше 50,0%: при 1 генотипі ВГС – 46,8% (при 2 та 3 – 84,1%, p=0,000), серед пацієнтів віком > 40 років – 49,2% (у віковій категорії ≤40 – 71,7%, p=0,011), у хворих із лейкопенією – 30,0% (при її відсутності – 66,0%, p=0,005), при наявності підвищених рівнів ГГТП та ЛФ – 46,0% та 0,0% (у обстежених із нормальними рівнями даних показників – 75,0%, p=0,001 та 64,9%, p=0,000 відповідно), у пацієнтів із ФП F_3-F_4 за шкалою METAVIR – 41,7% (при визначенні стадій ФП ≤ F_2 – 72,0%, p=0,001), при наявності швидко прогресуючого ФП – 47,5% (при повільно прогресуючому – 72,6%, p=0,005), у носіїв поліморфнозміненого генотипу Asp299Gly гену TLR4 – 36,8% (при нормальному генотипі Asp299Asp – 64,4%, p=0,039). Тобто, при наявності у хворих на ХГС вказаних ФР окремо чи в сукупності призначення ПВТ PEG-IFN+RBV є недоцільним. Серед

хворих, які отримували ПВТ за потрійною схемою PEG-IFN+RBV+SOF, ефективність лікування становила 100%.

Висновки. Уточнені та розширені наукові дані щодо клініко-генетичних ФР низької ефективності подвійної схеми ПВТ ХГС PEG-IFN+RBV, якими є: 1 генотип ВГС, вік > 40 років, стадія ФП F_3-F_4 за шкалою METAVIR, лейкопенія, підвищені рівні ГГТП та ЛФ, швидко прогресуючий ФП, «мутантний» генотип Asp299Gly гена TLR4, а також встановлено, що вплив зазначених чинників повністю нівелюється додаванням до схеми SOF.