

# Інтерферон-опосередкована регресія фіброзу під час противірусної терапії хронічного гепатиту С при різних варіантах поліморфізму гену IL 28B

Д.Є. Телегін, В.М. Козько, О.Є. Бондарь, Г.М. Дубінська, Є.Н. Минак, М. Мунтеану  
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького  
Харківський національний медичний університет  
Полтавська Українська медична стоматологічна академія  
Гепато-гастроентерологічне відділення клініки Pitié-Salpêtrière, Париж, Франція

**П**оява нових класів препаратів прямої противірусної дії суттєво збільшує шанси на досягнення успіху в терапії хронічного гепатиту С (ХГС). Загальноновизнаним критерієм повного вилікування ХГС є стійка вірусологічна відповідь (SVR), що визначається як авіремія протягом 24 тижнів після завершення курсу противірусної терапії (ПВТ). Однак не менш важливим показником одужання, що корелює із рівнем виживання хворих, є зниження некротично-запальної активності та стадії фіброзу печінки. Водночас широко відомі факти, коли, попри досягнення SVR, гістологічна картина ХГС не демонструє покращення, а деколи, навпаки, набуває ознак циротичної трансформації і гепатоцелюлярної неоплазії [1]. Тому вивченню закономірностей фіброгенезу при ХГС сьогодні присвячується багато досліджень [2, 3]. Зокрема, виявлено пряму кореляцію між Т-алелем гену IL 28B та швидкістю прогресування ХГС до цирозу печінки (ЦП) і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [4]. Однак залишаються нез'ясованими закономірності інтерферон-опосередкованої регресії фіброзу та його прогресування після завершення ПВТ. Метою нашої роботи стало дослідження зв'язку між ступенем зниження HCV-індукованого фіброзу печінки на момент закінчення ПВТ ХГС та основними варіантами поліморфізму гену IL 28B.

## Матеріали та методи

Під час дослідження нами було ретроспективно проаналізовано результати лікування 324 хворих, що отримували стандартну ПВТ з приводу ХГС 1β генотипу у Львівській, Полтавській, Харківській обласних інфекційних клінічних лікарнях (167 осіб) та у гепатологічному відділенні лікарні Pitié-Salpêtrière Hospital, м. Париж (157 осіб). Стандартом лікування ХГС 1β генотипу вважали комбінацію пегільованих інтерферонів PegIFN-alpha2β (1,5 мкг/кг) або

PegIFN-alpha2α (180 мкг) і рибавіріну (10 мг/кг) із загальною тривалістю 12 місяців. Із дослідження вилучалися пацієнти, що були коінфіковані HBV чи мали іншу патологію печінки (алкогольну хворобу печінки, неалкогольний стеатогепатит, аутоімунний гепатит, гемахроматоз), а також хворі, яким проводилася монотерапія PegIFN, комбінацією лінійних IFN та рибавіріну, та ті, що переліковувалися повторно. У групах порівняння оцінювали три варіанти вірусологічної відповіді: швидку (RVR, 4-й тиждень ПВТ), ранню (EVR, 12-й тиждень ПВТ) та стійку (SVR, 24-й тиждень після завершення ПВТ). Вікова, гендерна та клінічна характеристика хворих наведена у табл. 1.

Вірусне навантаження гепатиту С визначали при використанні проби кількісного аналізу Abbott M2000sp/rt HCV в реальному часі (Abbott, Ранжі, Франція). Генотипи вірусу гепатиту С визначали під час часткового секвенування гену NS5B та порівняння отриманої послідовності нуклеотидів з еталонним штамом шляхом філогенетичного аналізу.

Стадію фіброзу оцінювали за шкалою METAVIR методом ФіброТест, що обраховували за значеннями віку, статі та п'яти біохімічних показників: α<sub>2</sub>-макроглобулін, гаптоглобін, гаммаглутамілтрансфераза (GGT), загальний білірубін та аполіпопротеїн А1 [5, 6]. Співвідношення шкал FibroTest та METAVIR із описом відповідних гістологічних змін наведено у табл. 2.

Аполіпопротеїн А1, α<sub>2</sub>-макроглобулін та гаптоглобін визначали методом турбідиметрії (системами Modular та Cobas Integra від Roche Diagnostics, Мангейм, Німеччина) та нефелометрії (BNP від Dade-Behring-Siemens Healthcare Diagnostics, Дірфілд, Іллінойс, США), а також при використанні реагентів виробника (Roche Diagnostics, Мангейм, Німеччина та Siemens Healthcare Diagnostics, Дірфілд, Іллінойс, США) і реагентів Diagmat (Гілен'єн, Бельгія) для турбідиметричного аналізу на α<sub>2</sub>-макроглобулін. Коефіцієнт варіації всіх тестів був

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих

| Ознака                           | Категорія                            | Значення |
|----------------------------------|--------------------------------------|----------|
| Вік                              | <40 років                            | 40,7%    |
|                                  | 40-60 років                          | 52,5%    |
|                                  | >60 років                            | 6,8%     |
| Стать                            | Чоловіча                             | 59%      |
| Вірусні чинники                  | Генотип 1β HCV                       | 95%      |
|                                  | Високе навантаження (>600 000 IU/ml) | 75%      |
| Вихідна стадія фіброзу (METAVIR) | F1-F2                                | 23,7%    |
|                                  | F3-F4                                | 37,4%    |