

Возможности определения генетических полиморфизмов гена аполипопротеина Е для прогнозирования эффективности и безопасности противовирусной терапии пациентов с хроническим вирусным гепатитом С

О.Л. Лобанова¹, В.В. Рафальский¹, М.М. Храмцов¹,
Э.В. Генерозов², А.Г. Чоговадзе²

¹ – Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск

² – НИИ физико-химической медицины ФМБА России, Москва

Контактная информация: Рафальский Владимир Викторович rafalskiy@mail.ru

Изучена возможность использования данных о генетических полиморфизмах гена аполипопротеина Е для прогнозирования исходов и развития нежелательных лекарственных реакций при проведении противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С. В исследование было включено 52 пациента с хроническим гепатитом С (42 мужчины и 10 женщин, средний возраст – 34 ± 7,3 года), получавших комбинированную терапию пег-ИФН + рибавирин. Генотипирование проводили методом MALDI TOF минисеквенирования.

Не установлено корреляции между выявлением у пациентов с HCV-инфекцией отдельных генотипов АпоЕ и эффективностью противовирусной терапии пегилированными интерферонами в сочетании с рибавирином. Выявлена достоверная корреляция между встречаемостью отдельных генотипов АпоЕ и развитием некоторых нежелательных реакций ПБТ – снижением массы тела (АпоЕ (2/3)), развитием аллергического дерматита (АпоЕ (2/3)), возникновением тромбоцитопении (АпоЕ (2/3)).

Ключевые слова: хронический гепатит С, аполипопротеин Е, предикторы эффективности противовирусной терапии, генетические полиморфизмы.

Хронический гепатит С (ХГС) по своей медицинской и социально-экономической значимости занимает одно из ведущих мест среди заболеваний человека [1, 5]. В настоящее время особую ценность приобретает информация о наличии условий и факторов (предикторов), предопределяющих успех противовирусной терапии, целесообразность её проведения. Данная информация помогает подобрать оптимальную лечебную схему и прогнозировать результаты терапии.

В настоящее время изучается ряд аллельных полиморфизмов, предположительно влияющих на результаты противовирусной терапии ХГС [2]. Многие

из них посвящены исследованию полиморфизма гена аполипопротеина Е [3, 4]. Известны 3 аллельных варианта гена апопротеина Е, кодирующими изоформами которого являются: ε2, ε3 и ε4.

Материалы и методы

В исследование было включено 52 пациента с подтверждённым диагнозом ХГС, получавших комбинированную терапию пегилированными интерферонами в сочетании с рибавирином. Генотипирование проводили методом MALDI TOF минисеквенирования. Эффективность противовирусной терапии (ПБТ) оценивалась по доле пациентов, у ко-

торых не определялась HCV RNA в сыворотке крови: на 12-ой нед. лечения – ранний вирусологический ответ (РВО), на 24 нед. (для 2,3 генотипов HCV) и на 48 нед. (для 1 генотипа HCV) – вирусологический ответ (ВО) и на 24-ой нед. после окончания ПБТ – стойкий вирусологический ответ (СВО). Для гистологического исследования печени использовали биопсийный фрагмент печеночной паренхимы. Оценка ИГА проводилась согласно системе Knodell. Расчёт статистических данных выполнен программой Microsoft Excel 2007.

Результаты и их обсуждение

Наиболее распространенным генотипом являлся АпоЕ (3/3) (63,5%), что совпадает с данными литературы. При распределении генотипов среди мужчин и женщин не было выявлено достоверных различий. Также не было установлено достоверных различий по достижению ВО, РВО и СВО при различных генотипах АпоЕ. Выявлена тенденция к более частому достижению СВО (87,9%) при генотипе АпоЕ (3/3) по сравнению с формированием СВО при других генотипах АпоЕ. Помимо оценки эффективности противовирусной терапии проводилось изучение ряда параметров безопасности. Исследовались нежелательные лекарственные реакции со стороны показателей периферической крови: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия. Данные показатели фиксировались с учётом степени выраженности, продолжительности и периода возникновения, в зависимости от сроков терапии. Установлены достоверные корреляции по критериям безопасности ПБТ: более частое развитие лейкопии у пациентов с генотипом АпоЕ (4/4) – в 100%, тромбоцитопении – (в 28,6% случаев) и аллерги-

ческого дерматита – в 28,6% случаев – на поздних сроках ПБТ при генотипе АпоЕ (2/3). При генотипе АпоЕ (3/3) не отмечалось снижение массы тела при проведении ПБТ (в 100% случаев), а при генотипе АпоЕ (2/3) в 42,9% случаев было выявлено снижение массы тела ($p < 0,05$).

Выводы

1. Наиболее распространенным генотипом у пациентов с HCV-инфекцией является генотип АпоЕ (3/3).
2. Выявлена достоверная корреляция между встречаемостью отдельных генотипов АпоЕ и развитием некоторых нежелательных реакций ПБТ – снижения массы тела (АпоЕ(2/3)), развитие аллергического дерматита (АпоЕ(2/3)), возникновение тромбоцитопении (АпоЕ (2/3)) и лейкопии (АпоЕ (4/4)). Не установлена корреляция между выявлением у пациентов с HCV-инфекцией отдельных генотипов АпоЕ и эффективностью ПБТ ПЕГ-ИФН + рибавирин.

Список литературы

1. **Катикова О.Ю.** Болезни печени в пожилом возрасте: клинические проявления, особенности патогенеза, лечение // Клинический геронтолог. 2004. № 7. С. 22-27.
2. **Bataller R., North K.E. et al.** Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. // Hepatology. 2003. Mar. 37 (3):493-503
3. **Fabris C., Toniutto P. et al.** Low fibrosis progression of recurrent hepatitis C in apolipoprotein E epsilon4 carriers: relationship with the blood lipid profile. // Liver Int. 2005. Dec. 25(6):1128-35.
4. **Gochee P.A., Powell E.E. et al.** Association between apolipoprotein E epsilon4 and neuropsychiatric symptoms during interferon alpha treatment for

chronic hepatitis C. Psychosomatics. // Fibrosis and disease progression in hepatitis 2004. Jan-Feb. 45(1):49-57. C // Hepatology. 2002. Vol. 36 (suppl. 1).
5. Marcellin P., Asselah T., Boyer N. P. 47-57.

Genetic polymorphisms of apolipoprotein E gene as predictors of the efficacy and safety of antiviral therapy of chronic HCV infection

O.L. Lobanova, V.V. Rafalskiy, M.M. Khramsov,
E.V. Generezov, A.G. Chogovadze

To investigate the possibility to use the identification of genetic polymorphisms of apolipoprotein E (ApoE) gene in patients with chronic HCV infections for prediction of efficacy and safety of antiviral therapy. Weight loss during antiviral therapy appeared more often in patients with ApoE (2/3) and nabe in patients with genotype of ApoE (3/3). During antiviral therapy allergic dermatitis and thrombocytopenia develop more often in patients with ApoE (2/3).

Key words: chronic HCV infections, apolipoprotein E, prediction of efficacy and safety of antiviral therapy, genetic polymorphisms.

Приверженность к антиретровирусной терапии и факторы, ее определяющие

А.Е. Мирошников, А.Л. Хохлов, С.А. Байкова

Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль

Контактная информация: Хохлов Александр Леонидович alekskhokhlov@yandex.ru

Важным результатом работы является выявление высокой приверженности только у 33,3% пациентов, тогда как низкой – у 34,5% пациентов, что, учитывая высокую способность ВИЧ к мутациям и развитию резистентности, а также довольно ограниченный арсенал АРВ-препаратов, указывает о неблагоприятном прогнозе заболевания в группе пациентов с низкой приверженностью.

Ключевые слова: антиретровирусная терапия.

Приверженность – способность пациента стабильно и четко выполнять лечебный режим, предписанный врачом. Она является одним из основных критериев, определяющих максимальное подавление репликации ВИЧ и длительность вирусной супрессии; при этом частота обусловленных ВИЧ-инфекцией заболеваний и смертность резко падают.

Для успешного лечения ВИЧ-инфекции необходимо, чтобы приверженность была более 95%, что значительно больше, чем необходимо для лечения других заболеваний; при этом прием менее 95% доз ассоциируется со слабым вирусологическим и иммунологическим ответом, а прием 100% доз позволяет достичь еще большей эффективности.

Цель. Оценить приверженность пациентов к антиретровирусной терапии (АРВТ) и определить факторы, влияющие на нее.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 87 пациентов с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, находящиеся на диспансерном учете в ГУЗ ЯО Центр СПИД. Была оценена приверженность пациентов к АРВТ. Были установлены следующие критерии приверженности: высокая ($\geq 95\%$), средняя ($\geq 85\%$), низкая ($< 85\%$). Для оценки приверженности использовали:

- опросники, в которых пациенты отмечали выполнение врачебных рекомендаций (всегда, не всегда);
- подсчет количества посещений Центра СПИД (кратность посещения – не менее 1 раза в месяц);
- подсчет количества выданных упаковок антиретровирусных (АРВ) препаратов (согласно предписанным дозировкам и кратности приема).

Результаты и их обсуждение

При анкетировании 13 пациентов (14,9%) отказались отвечать на вопросы, обосновывая это отсутствием времени или просто нежеланием. Часть пациентов – 4 (4,6%) не всегда выполняли назначения врача. Большая часть опрошенных респондентов – 70 человек (80,5%) ответили, что всегда выполняют назначения, предписанные врачом.

Среднее количество посещений врача-инфекциониста составило $12,02 \pm 4,09$ раза в год. При сопоставлении результатов расчета количества посещений Центра СПИД с данными по

анкетированию пациентов выяснилось, что лица, всегда выполняющие назначения врача, посещают Центр $12,61 \pm 3,52$ раза в год; не всегда – $11,25 \pm 2,63$ раза в год; лица, отказавшиеся участвовать в опросе, – $9,07 \pm 5,87$ раза в год ($p > 0,05$). Однако и этот способ определения приверженности обладает значительной долей субъективизма, т.к. посещение больным врача еще не значит выполнение предписаний дома. Поэтому данный тип оценки может позволить выявить лишь грубые нарушения режима лечения.

Следующим этапом исследования стала оценка приверженности пациентов к лечению путем подсчета выданных упаковок АРВ-препаратов. Данный способ позволяет более точно определить выполнение пациентом предписаний врача, чем предыдущие. В соответствии с рекомендациями по применению тех или иных препаратов было установлено то количество упаковок ЛС, которое необходимо пациенту на 12 мес. лечения; данная цифра была сопоставлена с реальными цифрами, согласно медицинской документации.

Средняя приверженность пациентов к лечению составила 74,2%, что соответствует критерию низкого комплаенса. По этой цифре уже можно делать некоторые отрицательные прогнозы относительно дальнейшего течения заболевания, так как при несоблюдении режима приема препаратов быстро развивается резистентность к АРВ-препаратам. При этом высокая приверженность отмечалась у 33,3% пациентов, средняя – у 32,2% и низкая – у 34,5% пациентов. Таким образом, практически половина пациентов не соблюдала режим приема АРВТ, предписанный врачом. Учитывая высокую способность ВИЧ к мутациям и развитию резистентности, а также довольно ограниченный арсенал АРВ-препаратов,