



Д.Є. Телегін¹, В.М. Козько², Г.М. Дубінська³

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Харківський національний медичний університет

³ Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Прогнозування ефективності противірусної терапії хронічного гепатиту С за даними багатоваріаційного аналізу

Мета — оцінити прогностичне значення багатофакторного предиктора ефективності противірусної терапії хронічного гепатиту С, який визначають за стадією фіброзу та результатами вивчення поліморфізму окремих генів пацієнта.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне дослідження пацієнтів, які отримували стандартну противірусну терапію з приводу хронічного гепатиту С, з визначенням поліморфізму генів інтерферону- λ -3 (IL28B), інозин-трифосфатази (ITPA) та УДФ-глюкорозилтрансферази (UGT1A1). Прогностичні фактори було поєднано з використанням логістичного регресивного аналізу.

Результати. Поєднання п'яти найважливіших прогностичних чинників (генотип 2–3 вірусу гепатиту С, генотип IL28B, ФіброТест, АктіТест та вірусне навантаження) характеризувалося високим показником AUROC щодо стійкої вірусологічної відповіді. Предиктивне значення ФіброТесту залишалось значним також після визначення генотипу вірусу гепатиту С, поліморфізму IL28B та вірусного навантаження.

Висновки. Урахування стадії фіброзу у поєднанні з результатами визначення генетичного поліморфізму гена IL28B є незалежним прогностичним чинником стійкої вірусологічної відповіді (SVR) у хворих на хронічний гепатит С. Поєднання п'яти біомаркерів може спростити прогнозування SVR на етапі планування терапії хронічного гепатиту С.

Ключові слова: хронічний гепатит С, лікування, прогноз, фіброз, однонуклеотидний поліморфізм IL28b.

Сучасні стандарти лікування хронічного гепатиту С передбачають використання комбінованої противірусної терапії пегільованим інтерфероном- α та рибавірином. Приблизно у 60 % пацієнтів вдається досягти стійкої вірусологічної відповіді, яка асоціюється з повним одужанням [4]. З огляду на значний ризик рецидиву захворювання після завершення курсу лікування, а також небезпечні побічні ефекти противірусних препаратів, важливе значення має виокремлення ще до початку терапії пацієнтів, які мають високі шанси навиліковування, і тих, у кого зазначена терапія не матиме медичної та економічної доцільності через згадані ризики та високу вартість противірусних засобів.

У численних роботах, присвячених питанню прогнозування стійкої вірусологічної відповіді

(SVR), виявлено низку позитивних та негативних предикторів як з боку вірусу, так і з боку пацієнта. До вірусних чинників належать генотип вірусу гепатиту С та вірусне навантаження, до основних генетичних чинників — поліморфізм гена інтерферону- λ -3 (IL28B), ступінь ураження печінки (фіброз та стеатоз — з від'ємним зв'язком, некрозапальні зміни — з позитивним зв'язком) та «метаболічні» чинники (індекс маси тіла або резистентність до інсуліну) [2, 5]. Завдяки медико-генетичним дослідженням з'явилася можливість виявляти пацієнтів з кращою переносністю рибавірину. Зокрема, було виявлено поліморфізм гена інозин-трифосфатази (ITPA), що допомагає ідентифікувати пацієнтів з кращою стійкістю до рибавірин-індукованої анемії, проте без чіткого прогнозу щодо SVR [6]. Також стало відомо, що окремі пацієнти з генетично зумовленою недостатністю активності УДФ-глю-

куронозилтрансферази (поліморфізм гена *UGT1A1*, синдром Жільбера) мають ризик виникнення тяжкої форми жовтяниці через значне посилення некон'югованої рибавірин-індукованої гіпербілірубінемії [1].

Генетичні чинники легко визначити за допомогою аналізу крові, тоді як стадію фіброзу та ступінь стеатозу оцінюють класичним методом пункційної біопсії печінки. З огляду на обмеження методу біопсії (помилки при заборі матеріалу, висока вартість та побічні ефекти) було розроблено неінвазивні біомаркери фіброзу. Такі біомаркери, як ФіброТест та Фіброскан, набули широкого застосування та затверджені як альтернатива біопсії у багатьох країнах [10].

Мета роботи — оцінити значення різних комбінацій аналізів крові без використання біопсії для прогнозування стійкої вірусологічної відповіді.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективне дослідження двох вибірок пацієнтів з хронічним гепатитом С, які отримували лікування відповідно до існуючих стандартів: група дослідження — пацієнти лікарні Pitie-Salpetriere Hospital (Париж) — 171 особа та група перевірки достовірності — пацієнти клінік Львівського, Харківського національних медичних університетів та Української медичної стоматологічної академії (Полтава) — 88 осіб.

Критерії включення у дослідження та виключення з нього були однаковими для обох груп. Пацієнти повинні були пройти лікування пегільованим інтерфероном та рибавірином відповідно до стандартних рекомендацій: пегільованим інтерфероном- $\alpha 2b$ (1,5 мкг/кг) або $\alpha 2a$ (180 мкг) у поєднанні з рибавірином (10 мг/кг). Курс лікування повинен був тривати не менше ніж 3 міс, загалом 6 міс для осіб з генотипами 2 та 3 і 12 міс для осіб з генотипами 1, 4 та 5. Пацієнтам проводили обстеження для виявлення генотипу вірусу гепатиту С, вірусне навантаження та ФіброТест відповідно до рекомендованих методів менше ніж за один місяць до лікування, а також генетичний аналіз сироватки у лабораторії Serbalaboratory (Сержі-Понтуаз, Франція). Критеріями виключення з дослідження були: коінфікування вірусом гепатиту В або ВІЛ, інші захворювання печінки (алкогольна хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, автоімунний гепатит, гемахроматоз), лікування пегільованим інтерфероном окремо або у поєднанні з неpegільованим інтерфероном та рибавірином. Реакцію на терапію було визначено як SVR у вибірці «усі пацієнти, які проходили лікування» наприкінці періоду спостереження (через 6 міс після завершення лікування).

Зразки крові було проаналізовано всліпу відповідно до рекомендованих процедур. ФіброТест поєднав вік та стать з п'ятьма маркерами: $\alpha 2$ -макроглобулін, гаптоглобін, гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТ), загальний білірубін та аполіпопротеїн А1. Альфа2-макроглобулін, аполіпопротеїн А1 та гаптоглобін визначали методами турбідиметрії (системами Modular та Cobas Integra, Roche Diagnostics, Мангейм, Німеччина) та нефелометрії (BNII від Dade-Behring-Siemens Healthcare Diagnostics, Дирфілд, Іллінойс, США) з використанням реагентів виробника (Roche Diagnostics, Мангейм, Німеччина та Siemens Healthcare Diagnostics, Дирфілд, Іллінойс, США) і реагентів Diagam (Гіленг'єн, Бельгія) для турбідиметричного аналізу на $\alpha 2$ -макроглобулін. Коефіцієнт варіації всіх тестів був меншим за 3 %. Рівень ГГТ, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), загального білірубину, загального холестерину, тригліцеридів та глюкози натще визначали за допомогою аналізаторів Hitachi 917, Modular та Cobas Integra (Roche Diagnostics, Мангейм, Німеччина).

Використовували ФіброТест для визначення стадії фіброзу, АктіТест — для визначення ступеня запалення та СтеатоТест — для визначення ступеня жирової дистрофії. АктіТест поєднав ті самі маркери, що і ФіброТест, а також АЛТ. Це мало високе прогностичне значення для діагностики параметрів активності. СтеатоТест включав такі самі маркери, що і АктіТест, а також (АСТ), тригліцериди у сироватці крові, холестерин, глюкозу натще та індекс маси тіла.

Вірусне навантаження гепатиту С оцінювали з використанням проби кількісного аналізу Abbott M2000sp/rt HCV у реальному часі (Abbott, Ренжи, Франція). Генотипи вірусу гепатиту С визначали під час часткового секвентування гена NS5B та порівняння отриманої послідовності основ з еталонним штамом шляхом філогенетичного аналізу [9].

Пацієнтів обстежували на наявність поліморфізму генів *IL28B* (rs12979860), *ITPA* (rs1127354 та rs7270101) і поліморфізму гена *UGT1A1*, вивчаючи вільно циркулюючу ДНК сироватки крові після екстракції автоматизованою системою NucliSENS easyMag.

Генотипи *IL28B* та *ITPA* визначали шляхом аналізу кривої плавлення гібридаційних зондів з використанням інструменту LightCycler®480 (Roche Diagnostics, Мелан, Франція) [8]. Генотипи було визначено як СС, СТ або ТТ для *IL28B*, СС, АС або АА (мінорний алель = А) — для *ITPA* rs1127354 та АА, АС або СС (мінорний алель = С) — для *ITPA*rs7270101.

Поліморфізм функціонального промотора ТАТА-боксу гена *UGT1A1* було проаналізовано шляхом фрагментарного аналізу способом, подібним до методу L. Vaudhuin та співавт. [1]. Генотипи було визначено як *UGT1A1*1*, *UGT1A1*28*, *UGT1A1*36* або *UGT1A1*37* з гомозиготним або гетерозиготним статусом. Генотипи *UGT1A1*28* та *UGT1A1*37* розглядали як пов'язані зі зниженим рівнем транскрипції гена *UGT1A1* порівняно з генотипом *UGT1A1*1* дикого типу.

Для статистичного аналізу використовували точний критерій Фішера, критерії χ^2 , Стюдента, Манна—Уїтні та складну логістичну регресію для багатоваріаційного аналізу [7]. Останній ґрунтувався на попередньо сформульованій гіпотезі незалежного прогностичного значення генотипу вірусу гепатиту С, трьох генетичних маркерів пацієнта (*IL28B*, *ITPA* та *UGT1A1*), стадії фіброзу, ступеня активності та стеатозу. Основним очікуваним результатом було доведення того, що стадія фіброзу, визначена за допомогою ФіброТесту, а не біопсії, була незалежним прогностичним чинником SVR, тоді як було враховано три інші основні незалежні чинники, в тому числі нещодавно виявлений поліморфізм гена *IL28B*.

Іншим очікуваним результатом було доведення того, що поліморфізм двох генів, пов'язаних зі стійкістю до рибавірину (*ITPA* і *UGT1A1*), некрозапальна активність, визначена за допомогою АктіТесту, та стадія стеатозу, визначена за допомогою СтеатоТесту, були незалежними прогностичними чинниками SVR.

Після визначення незалежних чинників було проведено аналіз чутливості з використанням вибірки пацієнтів (група перевірки достовірності та група підготовки) як коваріанти. Діагностичні значення маркерів окремо або у комбінації було досліджено за допомогою чутливості та специфічності позитивних (PPV) та негативних (NPV) прогностичних значень, а також площі під робочими характеристичними кривими (AUROC). Стадії фіброзу за системою METAVIR, ступінь запальної активності та стеатозу було розраховано відповідно до попередньо визначених та затверджених контрольних граничних значень. Площу AUROC було розраховано за допомогою емпіричного непараметричного методу за I.R. DeLong та співавт. [3]. Для всіх аналізів використовували двосторонні статистичні випробування; р-значення $\leq 0,05$ вважали вірогідним. Застосовували програмне забезпечення Number Cruncher Statistical Systems 2003 (NCSS, США) [7].

Дослідження проведено з дотриманням принципів Гельсінкської декларації. Отримано інформовану згоду пацієнтів на участь у дослідженні.

Результати та обговорення

Із загальної кількості 259 попередньо включених у дослідження пацієнтів 23 було виключено. 157 пацієнтів було включено до підготовчої групи, а 79 — до групи перевірки достовірності. Характеристики груп наведено у табл. 1.

Групи не відрізнялися вірогідно за генетичним поліморфізмом, поширеністю генотипів 2 та 3 вірусу HCV, вірусним навантаженням, співвідношенням статей та часткою хворих із високим ступенем фіброзу (див. табл. 1). Порівняно з групою підготовки група перевірки достовірності була молодшою, мала більше метаболічних чинників ризику (вищі значення ІМТ та вищий рівень глюкози натще) і вищу частоту SVR.

У всіх пацієнтів п'ять досліджуваних прогностичних чинників (генотип вірусу гепатиту С 2/3, генотип СС *IL28B*, ФіброТест, АктіТест та вірусне навантаження) були значною мірою пов'язані з SVR. Основного очікуваного результату було досягнуто, оскільки ФіброТест залишився значною мірою ефективним (коефіцієнт невідповідності (OR) — 4,20; 95 % довірчий інтервал (ДІ) — 2,59—12,50; $p = 0,03$) після визначення генотипу *IL28B* СС, генотипу вірусу гепатиту С та вірусного навантаження гепатиту С. Подібні тенденції п'яти чинників спостерігали як у групі перевірки достовірності, так і у групі підготовки, причому генотип вірусу гепатиту С 2/3 та генотип СС *IL28B* були найбільш передбачуваними. Недостатність *ITPA* та відсутність недостатності *UGT1A1* не були пов'язані з SVR. Коли групу досліджуваних пацієнтів (група перевірки достовірності) було введено у модель з багатьма змінними з п'ятьма ідентифікованими прогностичними чинниками, то результати виявилися такими самими: для генотипу вірусу гепатиту С 2/3 OR = 5,78 (95 % ДІ — 2,63—12,69; $p < 0,0001$), низьке вірусне навантаження гепатиту С (OR = 1,79, 95 % ДІ — 1,01—3,19; $p = 0,047$); тип *IL28B* СС (OR = 4,39, 95 % ДІ — 2,09—9,22; $p < 0,0001$); низький рівень за ФіброТестом (OR = 4,33, 95 % ДІ — 1,21—15,47; $p = 0,02$); високий рівень за АктіТестом (OR = 3,44, 95 % ДІ — 0,99—11,9; $p = 0,051$); відсутність значного незалежного зв'язку між чинником «популяції» з SVR (OR = 1,78, 95 % ДІ — 0,94—3,34; $p = 0,07$). Для визначення того, який чинник, що спотворює результати, може пояснити кращу SVR, яка спостерігалася у групі підтвердження достовірності порівняно з групою підготовки в аналізі з однією змінною (див. табл. 1), було створено п'ять «2-факторних моделей» з фактором популяції та кожним з п'яти прогностичних чинників: значення OR з однією змінною групи перевірки достовірності становило 1,98 (95 % ДІ — 1,14—

Таблиця 1. Характеристика групи дослідження та контрольної групи

Показник	Група дослідження	Контрольна група	p
Кількість осіб	157	79	< 0,0001
Чоловіча стать	93 (59 %)	47 (59 %)	0,97
Вік понад 40 років	121 (77 %)	43 (54 %)	0,0004
Раса			
Європеїдна	120 (76 %)	79 (100 %)	
Негроїдна	28 (18 %)	0	< 0,0001
Азійська	9 (6 %)	0	
Індекс маси тіла > 25 кг/м ²	46 (34 %)	31 (76 %)	< 0,0001
Високе вірусне навантаження HCV RNA > 600 000 МО/мл	82 (52 %)	39 (49 %)	0,68
«Сприятливі для лікування» генотипи G2/G3	36 (23 %)	14 (18 %)	0,36
Виразений фіброз (F2F3F4)	77 (49 %)	37 (48 %)	0,75
Висока некротично-запальна активність (A2A3)	61 (38 %)	44 (58 %)	0,005
Значний стеатоз (S2S3S4)	21 (21 %)	14 (34 %)	0,08
Поліморфізм гена IL28b			
CC	52 (33 %)	28 (35 %)	
CT	75 (48 %)	41 (52 %)	0,46
TT	30 (19 %)	10 (13 %)	
Дефіцит ІТРА (відсутність)	107 (68 %)	47 (60 %)	0,06
UGT1A1 ген			
Гетерозиготи	65 (41 %)	39 (50 %)	
Гомозиготи	21 (13 %)	16 (20 %)	0,07
Відсутній	71 (45 %)	24 (30 %)	
SVR	73 (47 %)	50 (63 %)	0,01

3,45; $p = 0,02$), максимально підвищуючись при введенні генотипу *IL28B* CC (OR = 1,67, 95 % ДІ – 0,94–2,96; $p = 0,08$). Таким чином, фактор популяції залишався досить важливим при введенні генотипу HCV, вірусного навантаження, результатів ФіброТесту та АктіТесту.

Не виявлено різниці між середнім результатом ФіброТесту за генетичними маркерами для генотипу *IL28B* CC (OR = 0,45, 95 % ДІ – 0,35–0,62) порівняно із СТ (OR = 0,48, 95 % ДІ – 0,35–0,58; $p = 0,57$) і ТТ (OR = 0,41, 95 % ДІ – 0,26–0,52). Для недостатності ІТРА: недостатність відсутня (OR = 0,50, 95 % ДІ – 0,38–0,59), наявність недостатності (OR = 0,42, 95 % ДІ – 0,32–0,51; $p = 0,31$). Для генотипу *UGT1A1*: гомозиготний (OR = 0,55, 95 % ДІ – 0,38–0,67) порівняно з гетерозиготним (OR = 0,42, 95 % ДІ – 0,32–0,52; $p = 0,24$) та генотипом дикого типу (OR = 0,51, 95 % ДІ –

0,35–0,61; $p = 0,47$). Фактори, пов'язані з SVR у багатоваріаційному аналізі, наведено у табл. 2.

Поєднання п'яти прогностичних чинників (генотип вірусу гепатиту С 2/3, генотип *IL28B*, ФіброТест, АктіТест та вірусне навантаження), яке називається «HCV-ГеноФіброТест», дало змогу побудувати формулу логістичної регресії зі значним діагностичним ефектом у групі підготовки, яку було підтверджено у групі перевірки достовірності, незважаючи на деякі відмінності в характеристиках. Середня площа AUROC для SVR у групі підготовки значно не відрізнялася від показника у групі підтвердження достовірності. Загальні діагностичні ефекти за граничними значеннями наведено у табл. 3.

Позитивне прогностичне значення 83 % отримано при граничному значенні 0,66, а негативне прогностичне значення 87 % – при граничному

Таблиця 2. Моделі логістичної регресії з багатьма змінними для SVR

Модель 1	Група дослідження (n = 157)		Контрольна група (n = 79)		Усі хворі (n = 236)	
		p		p		p
Вірусні чинники						
Генотип HCV 2–3 проти інших	6,22 (2,54–15,23)	< 0,0001	3,43 (0,58–20,5)	0,18	5,69 (2,59–12,50)	< 0,0001
HCV RNA < 600 000 МО/мл проти > 600 000 МО/мл	1,73 (0,85–3,51)	0,13	2,51 (0,81–7,73)	0,11	1,91 (1,07–3,40)	0,03
Генетичні чинники						
СС IL28В-генотип	3,32 (1,29–8,53)	0,01	8,95 (2,16–37,1)	0,003	4,84 (2,59–12,50)	< 0,0001
ІТРА дефіцит проти без дефіциту	1,16 (0,54–2,48)	0,70	2,25 (0,73–6,92)	0,16	1,48 (0,80–2,72)	0,21
Немає UGT1A1 дефіциту	2,02 (0,67–6,07)	0,21	0,35 (0,08–1,47)	0,35	0,94 (0,43–2,06)	0,88
Ураження печінки						
FibroTest (низький)	3,41 (0,73–16,07)	0,12	8,10 (0,73–90,00)	0,07	4,20 (1,18–14,90)	0,03
ActiTest (високий)	2,24 (0,53–9,49)	0,27	7,39 (0,63–86,02)	0,11	3,89 (1,12–13,44)	0,03
SteatoTest	0,80 (0,07–9,44)	0,86	90,84 (0,07–1000)	0,21	1,48 (0,17–12,7)	0,72
AUROC	0,73	< 0,0001	0,82	< 0,0001	0,75	< 0,0001
Model R Squared	0,13	< 0,0001	0,23	< 0,0001	0,15	< 0,0001

Таблиця 3. Прогностичне значення для SVR поєднання 5 біомаркерів (генотип ВГ-С та вірусне навантаження HCV, генотип IL28В, ФіброТест та АктіТест)

Біомаркер	Граничне значення	Чутливість	Специфічність	Позитивне прогностичне значення	Негативне прогностичне значення
Сукупність 5 чинників	0,20	0,98 (120/123)	0,18 (20/113)	0,56 (120/213)	0,87 (20/23)
	0,50	0,61 (75/123)	0,64 (84/113)	0,70 (75/104)	0,64 (84/132)
	0,66	0,36 (45/123)	0,92 (104/113)	0,83 (45/54)	0,57 (104/182)
Окремі чинники					
HCV-генотип	2–3 проти інших	0,32	0,90	0,78	0,55
Вірусне навантаження	HCV RNA < 600 000 МО/мл проти > 600 000 МО/мл	0,54	0,56	0,57	0,53
IL28В-генотип	СС проти інших	0,32	0,88	0,74	0,54
FibroTest	< 0,48	0,54	0,51	0,55	0,51
ActiTest	> 0,52	0,57	0,52	0,57	0,52

значенні 0,20; ці дві групи граничного відклику відповідають 33 % загальної вибірки пацієнтів [(23+54)/236]. Дане дослідження демонструє, що ФіброТест як альтернатива біопсії для визначення стадій фіброзу печінки є незалежним прогностичним чинником SVR у хворих на хронічний гепатит С. Дослідження підтвердило незалежне та високозначуще прогностичне значення генотипу *IL28B* CC для SVR у двох європейських вибірках пацієнтів з різними генотипами. У відносно малій вибірці поліморфізми *ITPA* та *UGT1A1* не були пов'язані з частотою SVR. У цьому дослідженні, так само як і в інших, ступінь прогностичної ефективності генотипу *IL28B* був вражаючим — завжди вищим, ніж при врахуванні вірусного навантаження, стадії фіброзу або генотипу HCV. Значно вища SVR в українській групі перевірки достовірності порівняно з французькою групою підготовки не може бути пояснена відмінностями у генотипі 2/3, вірусному навантаженні або стадії фіброзу, натомість різниця у частоті SVR в групі перевірки вірогідності стала незначною лише після коригування генотипу *IL28B*. На відміну від нещодавно проведених досліджень нами не було виявлено жодного значного зв'язку між фіброзом, діагностованим методом ФіброТесту, АктіТестом та ГГТ, з генотипом *IL28B*. Необхідно провести детальніші дослідження для оцінки цих комбінацій з метою урахування численних чинників, які спотворюють результати.

Як і в результатах А. Томпсона та співавт., у нашому дослідженні не виявлено зв'язку між варіантом поліморфізму гена *ITPA* та частотою SVR. Необхідно провести додаткові дослідження для оцінки відсутності впливу на SVR, особливо у пацієнтів старшого віку або пацієнтів з цирозом, які мають вищий ризик виникнення анемії.

Окрім деяких клінічних спостережень, досі не проведено жодних досліджень впливу синдрому Жільбера на досягнення SVR або на переносність рибавіріну. Як відомо, лікування хронічного гепатиту С інтерферонами та рибавірином може ускладнюватися загостренням гепатиту, іноді — печінковою недостатністю. А. Детердінг та співавт. повідомили про двох пацієнтів з хронічним гепатитом С, у яких зафіксовано значне підвищення рівня білірубину (перевищення майже у 17 разів верхнього граничного нормального значення) за відсутності зниження функції печінки під час терапії пегільованим інтерфероном та рибавірином. Генетична схильність до синдрому Жільбера пояснила ці побічні ефекти та дала змогу продовжити терапію з подальшим досягненням SVR. У нашому дослідженні не виявлено випадків крайнього підвищення рівня білірубі-

немії під час лікування або на етапі включення у дослідження.

Ми також підтвердили, що підвищена некрозапальна активність, визначена АктіТестом, мала незалежне прогностичне значення для SVR. Цей чинник не було чітко ідентифіковано у попередніх дослідженнях предикторів (SVR). Кращі стійкі вірусологічні реакції у пацієнтів з вищим рівнем АЛТ на етапі включення описано у масштабному проспективному дослідженні IDEAL та у пацієнтів, які перенесли трансплантацію печінки, з високим рівнем гістологічної активності при біопсії на етапі включення у дослідження.

У нашому дослідженні низькі показники СтеатоТесту не були достовірно пов'язані з успіхом противірусної терапії. Внаслідок браку даних і з огляду на те, що мали місце всього 35 випадків прогресуючого стеатозу (< 33 %), не можна зробити жодних висновків щодо цих негативних результатів. Натомість у численнішій вибірці відсутність гістологічно виявленого стеатозу була пов'язана з SVR у раніше нелікованих пацієнтів, а також у пацієнтів, які пройшли повторне лікування. Крім того, прогностичне значення стеатозу необхідно проаналізувати окремо для генотипу 3 та решти генотипів. У нашому дослідженні зробити це було неможливо, оскільки з генотипом 3 було всього 33 особи. Таким чином, для визначення можливого прогностичного значення СтеатоТесту та інших метаболических біомаркерів необхідно залучити більшу кількість пацієнтів.

Комбінація п'яти найбільш прогностичних чинників (генотип 2/3 ВГ-С, генотип *IL28B*, ФіброТест, АктіТест та вірусне навантаження) продемонструвала високу прогностичну ефективність у групі високої ймовірності SVR (понад 87 % SVR) у 10 % пацієнтів, у групі дуже низької ймовірності SVR (менше ніж 13 % SVR) у 23 % пацієнтів та у групі середньої ймовірності SVR (47 % стійкої вірусологічної реакції SVR). Обмеженням такої комбінації, ймовірно, є широка проміжна зона. Багато чинників залишаються невідомими, про що свідчить значення AUROC (0,75, тобто далеко від 100 %) та квадрата коефіцієнта кореляції регресійного аналізу (15 %).

Висновки

Стадія фіброзу, визначена за допомогою ФіброТесту, є незалежним прогностичним чинником SVR після включення у дослідження визначення одонуклеотидного поліморфізму гена *IL28B*. Поєднання п'яти неінвазивних біомаркерів (генотип ВГ-С 2/3, генотип *IL28B*, ФіброТест, АктіТест та вірусне навантаження) можуть полегшити прогнозування SVR у пацієн-

тів з хронічним гепатитом С на етапі планування противірусної терапії.

Автори вдячні Jean-Marc Costa, Mona Munteanu, Yen Ngo, Vincent Thibault, Moussalli Josephd, Vlad Ratzuid, Yves Benhatou, Jean-Dominique Poveda, Thierry Rounard за технічну і методичну підтримку при виконанні роботи. Частина дос-

ліджень виконано на базі гастроентерологічного відділення клініки Pitie-Salpetriere (Paris, Франція) та у лабораторії Pasteur-Cerba (Cergy-Pontoise, Франція) у рамках угоди між Львівським національним медичним університетом імені Данила Галицького та компанією Enveencia (Франція).

Список літератури

1. Baudhuin L.M., Highsmith W.E., Skierka J. et al. Comparison of three methods for genotyping the UGT1A1 (TA)_n repeat polymorphism // Clin. Biochem.— 2007.— Vol. 40.— P. 710—717.
2. 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 (1).— P. 317—324.
3. DeLong I.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach // Biometrics.— 1988.— Vol. 44, N 3.— P. 837—845.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol.— 2011.— Vol. 55.— P. 245—264.
5. Estrabaud E., Vidaud M., Marcellin P., Asselah T. Genomics and HCV infection: Progression of fibrosis and treatment response // J. Hepatol.— 2012.— Vol. 57.— P. 1110—1125.
6. Fellay J., Thompson A. et al. ITPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C // Nature.— 2010.— Vol. 464.— P. 405—408.
7. Hintze J.L. NCSS User Guide.— Software NCSS Kaysville, Utah, 2007.
8. Jouannic J.M., Costa J.M., Ernault P., Benifla J.L. Very early prenatal diagnosis of genetic diseases based on coelomic fluid analysis: a feasibility study // Hum Reprod.— 2006.— Vol. 21 (8).— P. 2185—2188.
9. Laperche S., Saune K., Deny P. et al. Unique NS5b hepatitis C virus gene sequence consensus database is essential for standardization of genotype determinations in multicenter epidemiological studies // J. Clin. Microbiol.— 2006.— Vol. 44 (2).— P. 614—616.
10. Ngo Y., Munteanu M., Messous D. et al. A prospective analysis of the prognostic value of biomarkers (FibroTest) in patients with chronic hepatitis // Clin. Chem.— 2006.— Vol. 52.— P. 1887—1896.

Д.Е. Телегин¹, В.М. Козько², Г.М. Дубинская³

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

² Харьковский национальный медицинский университет

³ Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

Прогнозирование эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С по данным многовариационного анализа

Цель — оценить прогностическое значение многофакторного предиктора эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С, определяемого по стадии фиброза и результатам изучения полиморфизма отдельных генов пациента.

Материалы и методы. Ретроспективно исследовали пациентов, получавших стандартную противовирусную терапию по поводу хронического гепатита С, с определением полиморфизма генов интерферона-λ-3 (IL28B), инозин-трифосфатазы (ITPA) и УДФ-глюкокоронзилтрансферазы (UGT1A1). Прогностические факторы были обобщены с использованием логистического регрессивного анализа.

Результаты. Совокупность пяти наиболее важных прогностических факторов (генотип 2—3 вируса гепатита С, генотип IL28B, ФиброТест, АктиТест и вирусная нагрузка) имели высокие значения AUROC относительно устойчивого вирусологического ответа. Предиктивное значение ФиброТеста оставалось существенным после определения генотипа вируса гепатита С, полиморфизма IL28B и вирусной нагрузки.

Выводы. Учет стадии фиброза вместе с результатами определения генетического полиморфизма гена IL28B является независимым прогностическим фактором устойчивого вирусологического ответа (SVR) у больных хроническим гепатитом С. Обобщение результатов определения пяти биомаркеров может упростить прогнозирование SVR на этапе планирования терапии хронического гепатита С.

Ключевые слова: хронический гепатит С, лечение, прогноз, фиброз, однонуклеотидный полиморфизм IL28b.

D.E. Telegin¹, V.M. Kozko², G.M. Dubinskaya³

¹Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

²Kharkiv National Medical University

³Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

Prediction of the efficacy of antiviral therapy of chronic hepatitis C based on the data of multivariate analysis

Objective – to assess the prognostic value of the multivariate predictor of the efficacy of antiviral therapy of chronic hepatitis C (CHC) defined on the fibrosis stage, and based on the results of the study of polymorphism of separate genes of a patient.

Materials and methods. The retrospective investigation involved patients receiving standard antiviral therapy for the CHC, with determination of IL28B, ITPA, and UGT1A1 polymorphisms. The prognostic factors were combined using logistic regression analysis.

Results. The combination of five factors (HCV genotype 2/3, IL28B genotype, FibroTest, ActiTest and viral load) had high predictive value. FibroTest remained significant after assessment of the HCV genotype polymorphism IL28B, and viral load.

Conclusions. The consideration of the fibrosis stage and IL28B genetic polymorphism are an independent predictor of the stable virological response (SVR) in CHC patients. The summarizing of the results of determination of five baseline biomarkers can simplify the baseline prediction of SVR on the stage of the planning of CHC therapy.

Key words: chronic hepatitis C, treatment, prediction, fibrosis, onenucleotide polymorphism IL28b. □

Контактна інформація

Телегін Дмитро Євгенович, к. мед. н., доцент кафедри

79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69

E-mail: drtelehin@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 21 червня 2013 р.