



УДК: 616.36-004-022:578.891-07-036-08

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА IL28B ПРИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ И ВГС

Эгамова Интизор Нормухаммадовна¹, Рахимова Висола Шавкатовна²,

Ярмухамедова Наргиза Анваровна³

1 - Научно-исследовательский институт Вирусологии, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,

Республика Узбекистан, г. Ташкент;

3 - Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ОИВ ВА ВГС КОИНФЕКЦИЯСИДА IL28B ПОЛИФОРМИЗМНИНГ ЎРНИ

Эгамова Интизор Нормухаммадовна¹, Рахимова Висола Шавкатовна²,

Ярмухамедова Наргиза Анваровна³

1 - Вирусология илмий тешириш институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 - Тиббиёт ҳодимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

3 - Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

ROLE OF IL28B POLYMORPHISM IN HIV AND HCV COINFECTION

Egamova Intizor Normuhammadovna¹, Rakhimova Visola Shavkatovna²,

Yarmukhamedova Nargiza Anvarovna³

1 - Research Institute of Virology, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Center for the development of professional qualifications of medical workers, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

3 - Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: EGamova76@mail.ru

Резюме. Ҳозирги вақтда одамнинг 19-хромосомасида (19q13) локализация қилинган цитокин генлари (IL28A, IL28B and IL29) кластеридаги ўзгаришлар тананинг вирусга қарши ҳимоя хусусиятларини белгиловчи асосий омил эканлиги аниқланган. Интерлейкин IL28B генига туташган минтақадаги полиморфизм энг катта аҳамиятга эга. IL28B полиморфизмлари СВГС ни ўз-ўзидан элиминация эҳтимоли, терапияга жавоб биомаркер сифатида кўрсатилган. IL28B беморларда, хусусан, СВГС ва инсон иммунитет танқислиги вируси (ОИВ) билан биргалликда касалланган беморларда касалликнинг ривожланишига сезиларли таъсир кўрсатади.

Калит сўзлари: ОИВ инфекцияси, сурункали вирусли гепатитт С, жигар циррози, IL28B.

Abstract. It is now well established that changes in the cluster of cytokine genes (IL28A, IL28B and IL29) localized on the 19th chromosome (19q13) of a person are the main factor determining the features of the body's antiviral defense. The polymorphism in the region adjacent to the interleukin 28B (IL28B) gene is of the greatest importance. It has been shown that IL28B polymorphisms are defined as the probability of spontaneous elimination of HCV, response to therapy. IL-28B has a significant impact on the progress of the disease in patients, in particular with co-infection with HCV and human immunodeficiency virus (HIV).

Key words: HIV infection, chronic viral hepatitis, liver cirrhosis, polymorphism, IL28B.

Актуальность. Отличительной особенностью инфекции вируса гепатита С (ВГС), является его склонность к продолжительному хроническому течению. Три четверти всех инфицированных лиц остается хронически инфицированными и подвержены риску тяжелого течения болезни печени (цирроз печени, терминальная стадия заболевания печени и рак печени), у остальных 25% происходит самоизлечения [1,2,8].

Проявление коинфекции ВИЧ и ВГС отличается от моноинфекции ВГС в нескольких аспектах. При коинфекции отмечается более высокая вирусная нагрузка ВГС и меньшая вероятность спонтанного или медикаментозного излечения [3], при этом отмечается более быстрое прогрессирование заболевания печени [4,6].

В 2009 г. D. Ge и соавт. обнаружили нуклеотидные замены в области гена интерлейкина-28В (ИЛ-28В), кодирующего интерферон лямбда-3 (19-я хромосома). В зависимости от нуклеотидов в локусах выделены аллели С (цитозин), Т (тимин), G (гуанин) и соответствующие генотипы: для аллеля rs12979860 гена ИЛ-28В – СС, СТ, ТТ, для аллеля rs8099917 – ТТ, ТG, GG, при этом благоприятными вариантами для течения вирусного гепатита С (ВГС) являются СС (по сравнению с СТ и ТТ) в локусе rs12979860 и ТТ (по сравнению с ТG и GG) в локусе rs8099917. Это открытие позволило прогнозировать течение хронического гепатита С (ХГС) и характер ответа на противовирусную терапию. Данные V. Soriano и соавт. говорят о меньшей доле пациентов – носи-

телей генотипа СС с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией, зараженных ВГС генотипа 1, по сравнению с носителями СТ и ТТ rs12979860 (44 и 68% соответственно), тогда как генотип 3 ВГС определяли чаще среди носителей генотипа СС, а не у носителей СТ и ТТ (43 и 19%). Результаты исследований последних лет подтверждают теорию контроля течения обеих инфекций с участием ИЛ-28В [4,11], а также указывают на связь между полиморфизмом гена ИЛ-28В и иммунологическим ответом у ВИЧ-инфицированных пациентов на антиретровирусную терапию (АРВТ) [4,12]. Исследования полиморфизма гена ИЛ-28В с анализом взаимосвязи генотипов ИЛ-28В с другими факторами у больных ВИЧ-инфекцией и ВГС/ВИЧ инфекцией, позволившие бы выработать прогностические критерии течения заболевания и ответа на лечение ВИЧ инфекции, малочисленны, фрагментарны и неоднозначны по результатам. Исходя из этого была определена **цель данного исследования** –определение связи между генотипом СС и ТТ-полиморфизмов rs12979860 и rs8099917 гена IL28В при коинфекции ВИЧ и ВГС.

Материалы и методы. Было проведено активное проспективное клиническое исследование пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и ВГС. Критериями включения для исследования являлись: возраст ≥ 18 лет, положительное антитело ВГС или РНК ВГС, и наличие цирроза. Критерии исключения включали в себя коинфицирование пациента вирусом иммунодефицита человека и вирусом гепатита В.

Результаты исследования. В исследование были включены 110 пациентов с коинфекции ВГС и ВИЧ. Результаты тестирования на генотипы полиморфизма гена IL28В показал, что дикий тип (ТТ-генотип) генотипа полиморфизма rs8099917 встречался в 68,2% случаев и в 31,8% случаях отмечался генетические мутации. При полиморфизме rs12979860 это распределение составило 80% и 20% соответственно.

Для всех пациентов, включенных в исследование, были проведены исследования на однородность распределения по полу, возрасту и вирусологическим характеристикам ВГС инфекции.

Во время медицинского осмотра пациентов, включенных в исследование, жалобы отмечались с различной степенью встречаемости. Распределение и встречаемость некоторых жалоб пациентов различалось в зависимости от генотипа полиморфизма. Так, у мутантных генотипов обоих полиморфизмов статистически реже отмечалось слабость $50,0 \pm 10,9$ при не-СС генотипе против $83,0 \pm 4,0$ у СС-генотипа полиморфизма rs12979860 ($p < 0,001$) и $62,9 \pm 8,3$ при Не-ТТ генотипе против $82,7 \pm 4,4$ у ТТ-

генотипа полиморфизма rs8099917 ($p = 0,02$). Другие жалобы встречались в разной степени в зависимости от полиморфизма. Так, статистически значимая разница отмечалась во встречаемости утомляемости, диареи и похудания при полиморфизме rs12979860. Данные жалобы статистически значимо ($p < 0,05$) чаще отмечалась у лиц с диким генотипом ($77,3 \pm 4,5\%$, $33,0 \pm 5,0$ и $27,3 \pm 4,8$ соответственно). Разница в встречаемости может отличаться в разы.

При анализе распределения лабораторных показателей в зависимости от полиморфизма гена IL28В было обнаружено, что лабораторные показатели практически не отличались по типам полиморфизма и генотипам.

Вероятность исхода, цирроза печени, в зависимости от генотипа полиморфизма при обоих типах полиморфизма указывала на то, что развитие цирроза не зависит от генотипа. Так, относительный шанс возникновения (ОШ) цирроза печени при точечном полиморфизме rs12979860 составил ОШ 0,87 95%ДИ 0.17-4.38, а при полиморфизме rs8099917 ОШ 0.44 95%ДИ 0.09-2.1. Однако, была выявлена сильная статистическая зависимость между точечным полиморфизмом и скоростью развития цирроза печени. Так при полиморфизме rs12979860 и генотипе СС-генотип средняя продолжительность жизни без цирроза составила $11,56 \pm 0,89$ лет, при не-СС генотипе $4,5 \pm 1,5$ лет. Аналогичные результаты получены для полиморфизма rs8099917. Уровень статистической значимости при обоих полиморфизмах составляет $p = 0,008$, что указывает на низкую вероятность влияния статистической погрешности в наблюдаемом явлении и результаты обусловлены влиянием генетического полиморфизма.

Заключение. Имеется свидетельство функциональной связи между IL28В и фиброзом при коинфекции ВИЧ и ВГС. У большинства пациентов с СС-генотипом IL28В отмечается более интенсивный воспалительный процесс в печени по сравнению с не-СС генотипами [9], которое в конечном счете ускоряет повреждение печени и фиброгенез [1,11]. В исследовании Barreiroetal (2011) было обнаружено, что у пациентов с СС-генотипом IL28В отмечался более высокий уровень АЛТ, чем у носителей не-СС генотипа. Это может косвенно отражать усиленный устойчивый иммунный ответ против гепатоцитов, инфицированных HCV [10]. Также в этом исследовании было показано, что у пациентов с СС-генотипом отмечалась большая вероятность развития цирроза по сравнению с не-СС генотипом. В нашем исследовании мы не отметили статистически значимые различия в уровнях АЛТ, равно как и вероятность развития цирроза. В нашем исследовании мы отметили более скорое развитие цирроза пе-

чение и время выявления цирроза у пациентов с не-СС генотипом.

Однако имеются некоторые ограничения исследования. Так время заражения вирусным гепатитом С устанавливалось на основании данных больного и не всегда могло быть подтверждено документально. Определение цирроза проводилось с помощью УЗИ, более информативно было бы использовать фиброскан.

Тем не менее исследование показало зависимость развития цирроза печени от генотипа полиморфизма и увеличение репрезентативности выбора за счет её увеличения позволит выявить закономерность в частоте распространения цирроза печени у пациентов с коинфекции ВИЧ и ВГС.

Литература:

1. Abe H., Ochi H., Maekawa T., Hayes C. N., Tsuge M., Miki D., Mitsui F., Hiraga N., Imamura M., Takahashi S., Ohishi W., Arihiro K., Kubo M., Nakamura Y., Chayama K. Common variation of IL28 affects gamma-GTP levels and inflammation of the liver in chronically infected hepatitis C virus patients // *J Hepatol.* – Place Published, 2010. – Т. 53, № 3. – С. 439-43.
2. Cherian T., Okwo-Bele J. M. The decade of vaccines global vaccine action plan: shaping immunization programmes in the current decade // *Expert Rev Vaccines.* – Place Published, 2014. – Т. 13, № 5. – С. 573-5(1).
3. Fabris C., Falletti E., Cussigh A., Bitetto D., Fontanini E., Bignulin S., Cmet S., Fornasiere E., Fumolo E., Fangazio S., Cerutti A., Minisini R., Pirisi M., Toniutto P. IL-28B rs12979860 C/T allele distribution in patients with liver cirrhosis: role in the course of chronic viral hepatitis and the development of HCC // *J Hepatol.* – Place Published, 2011. – Т. 54, № 4. – С. 716-22.
4. Fazylov V.Kh., Manapova E.R., Beshimov A.T. Determination of interleukin-28B gene polymorphic variants in patients with mixed CHC/ HIV infection. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy [Epidemiology and Infectious Diseases. Actual Issues].* 2013; (3): 29–32. (in Russian).
5. Wandeler G., Gsponer T., Bregenzer A. Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV cohort study: a rapidly evolving epidemic. *Clin Infect Dis.* 2012; 55 (10): 1408–16
6. Fleming G. F., Waggoner S. E., Wu S., Rotmensch J., Conley B. A. Re: Response of aleukemic granulocytic sarcoma to all-trans-retinoic acid plus interferon alfa-2a // *J Natl Cancer Inst.* – Place Published, 1997. – Т. 89, № 2. – С. 172-3.
7. Ge D., Fellay J., Thompson A.J. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009; 461 (7262): 399–401.

7. Hanson D. S., Leggette C. T. Severe hypotension following inadvertent intravenous administration of interferon alfa-2a // *Ann Pharmacother.* – Place Published, 1997. – Т. 31, № 3. – С. 371-2.

8. Hoofnagle R. F., Jr., Kandzari S., Lamm D. L. Deoxyribonucleic acid flow cytometry of squamous cell carcinoma of the penis // *W V Med J.* – Place Published, 1996. – Т. 92, № 5. – С. 271-3.

9. Kuntzen T., Tural C., Li B., Feldmann G., Kupfer B., Nischalke H. D., Clotet B., Sauerbruch T., Rockstroh J. K., Spengler U. Intrahepatic mRNA expression in hepatitis C virus and HIV/hepatitis C virus co-infection: infiltrating cells, cytokines, and influence of HAART // *AIDS.* – Place Published, 2008. – Т. 22, № 2. – С. 203-10.

10. Labarga P., Barreiro P., Mira J. A., Vispo E., Rallon N., Neukam K., Camacho A., Caruz A., Rodriguez-Novoa S., Pinilla J., Rivero A., Benito J. M., Pineda J. A., Soriano V. Impact of IL28B polymorphisms on response to peginterferon and ribavirin in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients with prior nonresponse or relapse // *AIDS.* – Place Published, 2011. – Т. 25, № 8. – С. 1131-3

11. Leroy V., Vigan I., Mosnier J. F., Dufeu-Duchesne T., Pernollet M., Zarski J. P., Marche P. N., Jouvin-Marche E. Phenotypic and functional characterization of intrahepatic T lymphocytes during chronic hepatitis C // *Hepatology.* – Place Published, 2003. – Т. 38, № 4. – С. 829-41.

12. Peters M., Walling D. M., Waggoner J., Avigan M. I., Sjogren M., Hoofnagle J. H. Immune effects of alpha-interferon in chronic liver disease // *J Hepatol.* – Place Published, 1986. – Т. 3 Suppl 2. – С. S283-9

13. Schaff Z., Hoofnagle J. H., Grimley P. M. Hepatic inclusions during interferon therapy in chronic viral hepatitis // *Hepatology.* – Place Published, 1986. – Т. 6, № 5. – С. 966-70

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА IL28B ПРИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ И ВГС

Эгамова И.Н., Рахимова В.Ш., Ярмухамедова Н.А.

Резюме. В настоящее время точно установлено, что изменения в кластере генов цитокинов (IL28A, IL28B и IL29), локализованных на 19 хромосоме (19q13) человека являются основным фактором, определяющим особенности противовирусной защиты организма. Наибольшее значение имеет полиморфизм в регионе, примыкающем к гену интерлейкина 28В (IL28B). Показано, что полиморфизмы IL28B определяют как вероятность самопроизвольной элиминации ВГС, ответ на терапию. ИЛ-28В оказывает существенное влияние на прогресс заболевания у пациентов, в частности при сочетанном инфицировании ВГС и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Ключевые слова: ВИЧ инфекция, хронический вирусный гепатит, цирроз печени, полиморфизм, IL28B.