

ГЕНЕТИЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ TLR7 ТА ШВИДКІСТЬ ПРОГРЕСУВАННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Дубинська Г.М., Сизова Л.М., Коваль Т.І., Свириденко Н.П., Волошина Л.Г.,
Ковтун М.В., Артем'єва О.В.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

Актуальність. Загальновідомо, що для хронічного гепатиту С (ХГС) характерне постійне прогресування і у частини хворих цироз печінки (ЦП) та гепатоцелюлярна карцинома є фінальними етапами його природнього перебігу.

Увагу дослідників останнім часом привертає пошук генетичних детермінант, які впливають на швидкість прогресування фіброзу (ШПФ) при ХГС, зокрема, вивчається генетичний поліморфізм гену TLR7, лігандом якого є одноланцюгова вірусна РНК. Інформація стосовно впливу поліморфізму Gln11Leu гену TLR7 на ШПФ вкрай обмежена – поодинокі роботи повідомляють про відсутність асоціацій між його наявністю і прогресуванням фіброзу печінки (ФП) при ХГС. Таким чином, обмеженість наукових даних щодо впливу поліморфізму Gln11Leu гену TLR7 на розвиток фібротичних змін печінки у хворих на ХГС обумовлює доцільність проведення дослідження в цьому напрямку.

Мета дослідження – з'ясувати вплив поліморфізму Gln11Leu гену TLR7 на швидкість прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГС.

Матеріали і методи дослідження. Для досягнення поставленої мети обстежено 39 хворих на ХГС з відомою тривалістю інфікування ВГС, які знаходились на лікуванні в Полтавській обласній клінічній інфекційній лікарні. Серед обстежених хворих жінок – 17 (43,6%), чоловіків – 22 (56,4%), вік від 23 до 59 років (середній – $40,18 \pm 1,59$).

Діагноз ХГС встановлювали згідно міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду і міжнародної класифікації хвороб печінки (Лос-Анджелес, 1994) з

обов'язковим виявленням РНК ВГС у сироватці крові методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу. Стадію фіброзу печінки до початку ПВТ встановлювали методом еластометрії на УЗД-сканері «Ultima RA-Expert» та за допомогою визначення біохімічних маркерів фіброзу «ФіброТест».

ШПФ обчислювали за формулою Т. Roynard, шляхом ділення стадії ФП за METAVIR на час, за який вона сформувалася, та вимірювали в одиницях на рік (од/рік). У дослідження увійшли лише хворі, точкою відліку тривалості інфікування ВГС яких були: жовтянична форма гострого вірусного гепатиту С, трансфузія крові та її компонентів до 1994 року, системне споживання ін'єкційних наркотиків.

Поліморфну ділянку Gln11Leu гену TLR7 генотипували методом ПЛР в режимі реального часу з використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів, ампліфікатор «ДТ Лайт» (ООО «НПО ДНК-Технология», Росія).

Статистична обробка результатів дослідження проведена методами параметричної і непараметричної статистики прийнятими в медицині. Для всіх видів аналізу відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження. У результаті проведеного дослідження встановлено, що з 39 обстежених виявилось 7 (17,9%) хворих без ФП (F_0), з мінімальними та помірними фібротичними змінами (F_1 - F_2) – 14 (35,9%), з продвинутим фіброзом (F_3 - F_4) – 18 (46,2%). Медіана обчисленої ШПФ склала 0,115 (0,045-0,200) од/рік. Хворі з ШПФ $> 0,115$ од/рік були віднесені в групу з швидко прогресуючим фіброзом, їх виявилось 18, а хворі з ШПФ $\leq 0,115$ од/рік – в групу з повільно прогресуючим фіброзом – 21 з 39 обстежених, тобто кількість хворих із швидко та повільно прогресуючим ФП була майже однаковою – 46,2% і 53,8% відповідно.

При проведенні молекулярно-генетичного обстеження у хворих виявлені як «дикі» – Gln11Gln, так і «мутантні» генотипи – Gln11Leu і Leu11Leu гену

TLR7: Gln11Gln – у 24 (61,5%), Gln11Leu – у 14 (35,9%), Leu11Leu – у 1 (2,6%). Аналіз розподілу генотипів поліморфного локусу гену TLR7 виявив статистично значимі відмінності між групами зі швидко та повільно прогресуючим ФП. Так, серед хворих з швидким прогресуванням ФП нормальний генотип Gln11Gln реєструвався у 15 з 18 хворих (83,3%), поліморфнозмінений Gln11Leu – у 3 (16,7%), тоді як у хворих з повільно прогресуючим ФП переважали «мутантні» генотипи – 12 (57,2%) з 21 хворого: гетерозиготні (Gln11Leu) – у 11 (52,4%), гомозиготні (Leu11Leu) – у 1 (4,8%). Враховуючи низьку частоту гомозигот за «мутантним» алелем, при порівнянні розподілу генотипів гену TLR7 частоту генотипу Gln11Leu поєднували з Leu11Leu і порівнювали з Gln11Gln.

Частота «мутантних» генотипів гену TLR7 в групі хворих із швидко прогресуючим ФП склала 16,7%, що виявилось в 3,4 разу рідше, ніж у хворих з повільно прогресуючим ФП – 57,2% ($F=0,019$; $OR=0,15$ [95% CI 0,03-0,67], $p=0,014$). Результати порівняльного аналізу частот алелей відповідали даним вивчення частот генотипів: «дикий» (11Gln) і «мутантний» (11Leu) алелі гену TLR7 у хворих зі швидко прогресуючим ФП виявлялись в 91,7% і 8,3% випадків, а у хворих з повільно прогресуючим – у 69,0% і 31,0% відповідно. Загалом у хворих на ХГС з повільно прогресуючим ФП алель 11Leu визначалась в 3,7 разу частіше, ніж при наявності швидкого прогресування ФП ($F=0,023$; $OR=0,20$ [95% CI 0,05-0,78], $p=0,021$). Отримані дані свідчать, що «мутантні» генотипи Gln11Leu+Leu11Leu і алель 11Leu гену TLR7 виявилися протекторними факторами щодо ШПФ при ХГС.

Висновки: при обстеженні 39 хворих на ХГС встановлено: «мутантні» генотипи Gln11Leu+Leu11Leu гену TLR7 і алель 11Leu частіше реєструються у хворих з повільно прогресуючим фіброзом печінки (в 3,4 та 3,7 разу відповідно), що дозволяє розглядати їх в якості протекторних факторів щодо швидкості прогресування фіброзу печінки.