

УДК: 616.36-002.2-06:616.36--018.2

Сизова Л.М.

**МОЛЕКУЛЯРНО–ГЕНЕТИЧНІ ТА КЛІНІКО–ЛАБОРАТОРНІ
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ЗАЛЕЖНО
ВІД ШВИДКОСТІ ПРОГРЕСУВАННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна
isizof@gmail.com

Вступ. На сьогоднішній день вірус гепатиту С (ВГС) є однією з основних причин хронічних захворювань печінки (EASL, 2015). В світі налічується 130-150 млн. хворих на хронічний гепатит С (ХГС), щорічно від ВГС-асоційованих хвороб, таких як цироз печінки та гепато-целюлярна карцинома, помирає близько 500 тис. осіб (WHO, 2015).

Прогноз ХГС ґрунтується на уявленні про швидкість прогресування фіброзу (ШПФ) печінки, яка для лікуючого лікаря є однією з ключових характеристик пацієнта, оскільки саме хворі з швидким темпом прогресування фіброзу печінки (ФП) є першочерговими кандидатами для проведення противірусної терапії (ПВТ) ХГС. Вплив на ШПФ мають багато факторів – чинники вірусу, господаря і зовнішнього середовища [2,4,7]. Останнім часом увагу дослідників привертає пошук генетичних детермінант, які впливають на ШПФ при ХГС. Зокрема, вивчається генетичний поліморфізм TLR4 і TLR7. Дані гени представляють особливий інтерес з точки зору вивчення ХГС: ген TLR4 взаємодіє з протеїновою оболонкою і розпізнає неструктурні білки ВГС, а лігандом гену TLR7 є одноланцюгова вірусна РНК, тобто саме ці гени при взаємодії з ВГС запускають ефекторні механізми вродженого імунітету і в подальшому спрямовують розвиток адаптивної імунної відповіді [1,3,8,11]. У науковій літературі зустрічаються повідомлення щодо впливу поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 і Gln11Leu гену TLR7 на розвиток фібротичних змін печінки у хворих на ХГС, однак вони малочисельні та суперечливі [5,6,9,10,12,14], що обумовлює доцільність проведення дослідження в цьому напрямку.

Мета дослідження – визначити молекулярно-генетичні та клініко-лабораторні особливості перебігу ХГС залежно від швидкості прогресування фіброзу печінки.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети обстежено 125 хворих на ХГС, які знаходились на лікуванні в Полтавській обласній клінічній інфекційній лікарні. Серед них жінок – 48 (38,4%), чоловіків – 77 (61,6%) віком від 20 до 63 років (середній - $41 \pm 0,86$). Діагноз ХГС встановлювали згідно міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду і міжнародної класифікації хвороб печінки (Лос-Анджелес, 1994) та верифікували виявленням специфічних серологічних маркерів ВГС (анти-ВГС (сумарні), анти-ВГС IgM і IgG, анти-ВГС core та анти-NS₃, анти-NS₄, анти-NS₅) методом імуноферментного аналізу (ІФА) з обов'язковим виявленням РНК ВГС у сироватці крові методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Для виключення інфікування іншими гепатотропними вірусами у сироватці крові всіх хворих досліджували HBsAg, HBeAg, анти-HBs, анти-HBe, анти-HBcor (сумарні), анти-HDV, анти-HIV методом ІФА.

Орієнтовну тривалість інфікування ВГС встановлювали за результатами аналізу анамнестичних даних (вказівки на перенесену жовтяничну форму гострого гепатиту С, трансфузія крові та її компонентів до 1994 року, системне споживання ін'єкційних наркотиків), при відсутності в анамнезі цих фактів – на основі клінічних та лабораторних даних (перше виявлення антитіл до ВГС, підвищення рівня печінкових ферментів).

Поліморфну ділянку Asp299Gly гену TLR4 генотипували методом ПЛР з використанням олігонуклеотидних праймерів, ампліфікація проведена на ампліфікаторі «Терцик» (ООО «НПО ДНК-Технология», Росія), поліморфну ділянку Gln11Leu гену TLR7 – методом ПЛР в режимі реального часу з використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів, ампліфікатор «ДТ Лайт» (ООО «НПО ДНК-Технология», Росія).

Програма обстеження пацієнтів включала: оцінку скарг і анамнестичних даних, які отримували при опитуванні та детальному аналізі медичної

документації, фізикальний огляд, загальноклінічне дослідження периферичної крові, дослідження біохімічних показників крові, які характеризують функціональний стан печінки. Згідно з сучасною клініко-лабораторною класифікацією проводили оцінку основних біохімічних синдромів – цитолізу, холестазу, печінково-клітинної недостатності. Синдром цитолізу оцінювали визначенням активності аспартат- та аланіл-амінотрансфераз (АЛТ, АСТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), синдром холестазу – визначенням вмісту білірубину, його фракцій, лужної фосфатази (ЛФ) та γ -глутамілтранспептидази (ГГТП), синдром печінково-клітинної недостатності – за вмістом загального білку та альбуміну. Біохімічні дослідження, які включали, окрім вищенаведених показників, визначення холестерину і тригліцеридів, виконані на автоматичному біохімічному аналізаторі GBG STAT FAX-1904 (Японія) реактивами компанії Human (Німеччина).

Стадію фіброзу печінки за шкалою METAVIR встановлювали за допомогою методу FibroTest, який проводився тест-системами Roche Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторі Cobas 6000 (с 501 модуль) медичної лабораторії «Synovo» та методом еластометрії печінки – на УЗД-сканері «Ultima PA-Expert» (Україна). В усіх хворих стадія ФП була оцінена до початку ПВТ.

ШПФ обчислювали за формулою T. Poynard, шляхом ділення стадії ФП за METAVIR на час, за який вона сформувалася та вимірювали в одиницях на рік (од/рік) [13]:

$$\text{ШПФ [од/рік]} = F/T, \text{ де}$$

F – стадія ФП за шкалою METAVIR (од. фіброзу);

T – тривалість інфікування (роки).

Обчислена медіана розрахованої у 125 хворих ШПФ склала 0,200 (0,043-1,000) од/рік, залежно від чого були сформовані наступні групи хворих:

- А – хворі на ХГС з швидко прогресуючим ФП (ШПФ > 0,200 од/рік) – 62 (чоловіків – 47, жінок – 15) віком від 20 до 63 років (середній – $42,9 \pm 1,28$);

- В – хворі на ХГС з повільно прогресуючим ФП (ШПФ \leq 0,200 од/рік) – 63 (чоловіків – 30, жінок – 33) віком від 24 до 59 років (середній – 38,6 \pm 1,09).

Статистична обробка результатів дослідження проведена за допомогою програми «SPSS 17.0». Для перевірки розподілу на нормальність використовували тест Колмогорова-Смірнова, залежно від чого кількісні перемінні були представлені у вигляді середніх значень (M) і похибки середнього значення (m) або медіани (Me), верхніх і нижніх кватилів (інтерквартильний розмах, Q₁-Q₃). У разі нормального розподілу вірогідність відмінностей кількісних результатів для різних груп обстежених пацієнтів визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента, при розподілі, який відрізнявся від нормального – U-критерію Манна-Уїтні, якісних – з використанням точного тесту Фішеру та критерію χ^2 залежно від передумов. Для виявлення й оцінки тісноти зв'язку між двома рядами співставних показників використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r). Відмінності вважали вірогідними для всіх видів аналізу при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях імовірності помилки p<0,05, при p в інтервалі від 0,05 до \leq 0,1 відзначали тенденцію до відмінності.

Результати досліджень та їх обговорення. В ході дослідження встановлено, що на момент обстеження у хворих визначались різні стадії ФП без переважання будь-якої з них. Так, хворих без фіброзу (F₀) за METAVIR було 29 (23,2%), з F₁ – 28 (22,4%), з F₂ та F₃ по 19 (15,2%), з F₄ – 30 хворих (24,0%). При поглибленому аналізі амбулаторних карт і анамнезу встановлено, що в переважній більшості (72,0%) тривалість інфікування ВГС не перевищувала 10 років і коливалась в межах від 1 до 46 (Me=4,0 (1,0-13,5) роки).

Проведені молекулярно-генетичні дослідження показали, що у хворих на ХГС виявляються як «дикі», так і «мутантні» генотипи генів TLR4 та TLR7. Загалом, поліморфнозмінений гетерозиготний генотип Asp299Gly гену TLR4 спостерігався у 19 (15,2%), «мутантні» генотипи Gln11Leu і Leu11Leu гену TLR7 – у 23 (18,4%): гетерозиготні – у 21 (16,8%), гомозиготні – у 2 (1,6%) з

125 обстежених. Враховуючи низьку частоту гомозигот за «мутантним» алелем гену TLR7, при співставленні ознак частоту генотипу Gln11Leu поєднували з Leu11Leu і порівнювали з Gln11Gln.

При порівнянні середніх (медіанних) показників ШПФ розрахованої у хворих з поліморфнозміненими та нормальними генотипами генів TLR4 і TLR7 встановлена відсутність відмінностей за даним показником при наявності поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 та статистично достовірні розбіжності – у носіїв генотипів Gln11Leu+Leu11Leu гену TLR7. Так, Me ШПФ у хворих з генотипом Asp299Gly склала 0,500 (0,100-1,000) од/рік, Asp299Asp – 0,200 (0,190-1,000) од/рік ($p=0,413$). У хворих з генотипами Gln11Leu+Leu11Leu – Me=0,100 (0,000-0,200) од/рік, тоді як при наявності Gln11Gln – 0,333 (0,065-1,000) од/рік ($p=0,025$), тобто у хворих з «мутантними» генотипами гену TLR7 ШПФ виявилась нижчою, порівняно з носіями «дикого» (рис. 1).

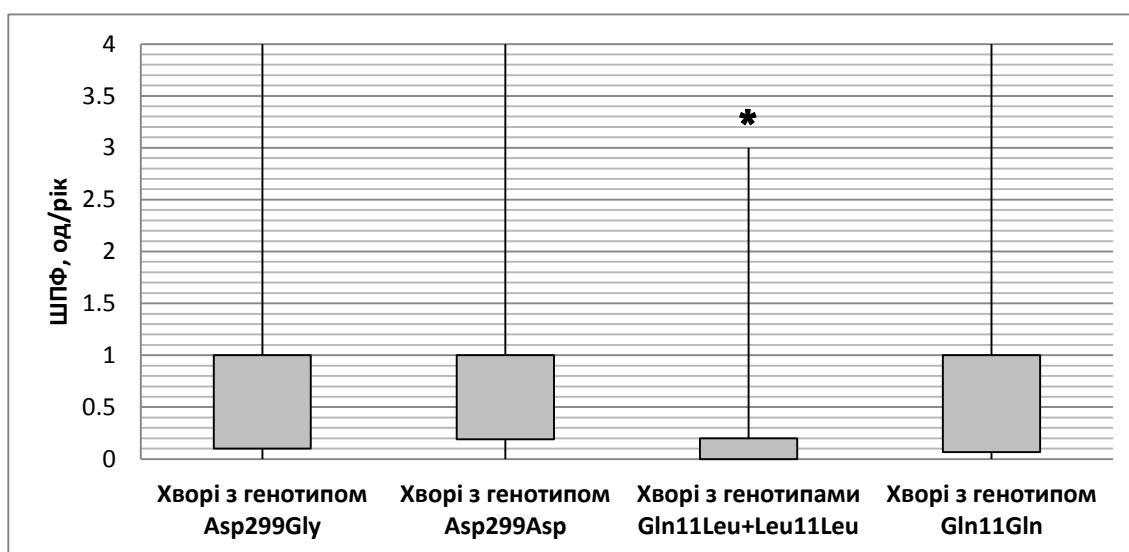


Рисунок 1. Швидкість прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГС залежно від наявності поліморфізму генів TLR4 і TLR7

Примітка: * – $p < 0,05$ (рівень значимості отриманий з використанням критерію Манна-Уїтні).

Отримані дані підтвердились при аналізі частоти виявлення «мутантних» генотипів генів TLR4 та TLR7 у хворих на ХГС зі швидко (група А) та повільно прогресуючим (група В) ФП (рис. 2).

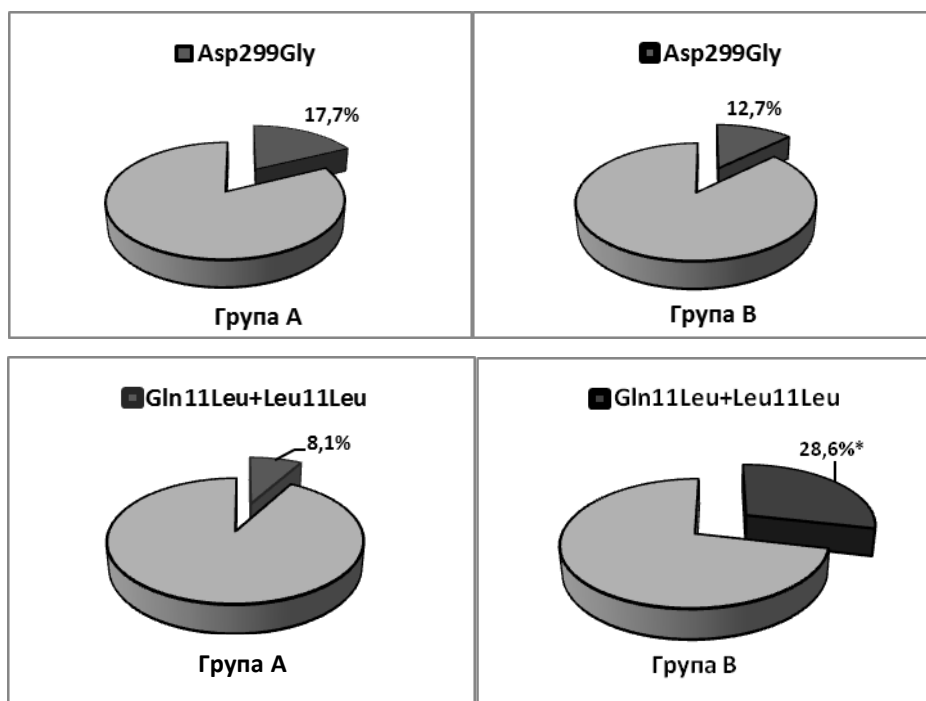


Рисунок 2. Частота «мутантних» генотипів генів TLR4 та TLR7 у хворих на ХГС зі швидко (група А) та повільно прогресуючим (група В) фіброзом печінки

Примітка. * – $p < 0,05$ (рівень значимості отриманий з використанням точного тесту Фішера).

Як видно на рис.2, нормальний генотип Asp299Asp гену TLR4 в групі А зустрічався у 51 (82,3%) хворого, поліморфнозмінений Asp299Gly – у 11 (17,7%), в групі В – у 55 (87,3%) та 8 (12,7%) відповідно, без статистично значимої різниці ($p=0,465$). «Дикий» генотип Gln11Gln гену TLR7 в групі А виявлено у 57 (91,9%), а «мутантні» Gln11Leu+Leu11Leu – у 5 (8,1%), що виявилось в 3,5 разу рідше, ніж в групі порівняння – 71,4% та 28,6% відповідно ($p=0,005$). Переважання генотипів Gln11Leu+Leu11Leu гену TLR7 у хворих з повільно прогресуючим ФП підтверджувалось кореляційним аналізом, за даними якого існував достовірний зворотній зв'язок між наявністю поліморфізму гену TLR7 та рівнем ШПФ ($r = -0,265$, $p=0,003$). Тобто хворі з нормальним генотипом гену TLR7 мають схильність до швидкого прогресування ФП.

Порівняльний аналіз клінічної картини ХГС у хворих зі швидко та повільно прогресуючим ФП показав, що захворювання в обох групах має типовий перебіг без статистично значимих відмінностей (табл.1).

Таблиця 1.

Основні клінічні симптоми та синдроми у хворих на ХГС в залежності від швидкості прогресування фіброзу печінки, абс (%)

Клінічні ознаки	Хворі на ХГС		p
	Швидко прогресуючий ФП (група А), n=62	Повільно прогресуючий ФП (група В), n=63	
Астено-невротичний синдром:	58 (93,5)	53 (84,1)	0,155
- слабкість	56 (90,3)	50 (79,4)	0,134
- втомлюваність	49 (79,0)	42 (66,7)	0,120
- роздратованість	19 (30,6)	18 (28,6)	0,800
Депресія	4 (6,5)	10 (15,9)	0,155
Синдром вегетативної дисфункції:	24 (38,7)	27 (42,9)	0,637
- головний біль	13 (21,0)	19 (30,2)	0,239
- запаморочення	5 (8,1)	10 (15,9)	0,271
- пітливість	9 (14,5)	6 (9,5)	0,423
- порушення сну	8 (12,9)	9 (14,3)	1,000
Абдомінально-больовий синдром:	45 (72,6)	43 (68,3)	0,596
- праве підребер'я	45 (72,6)	40 (63,5)	0,276
- ліве підребер'я	2 (3,2)	-	0,244
- кишківник	1 (1,6)	-	0,496
- гастродуоденальна зона	7 (11,3)	10 (15,9)	0,603
Дипепсичний синдром:	31 (50,0)	39 (61,9)	0,180
- гіркота в роті	15 (24,2)	13 (20,6)	0,633
- зниження апетиту	9 (14,5)	10 (15,9)	1,000

- проноси	5 (8,1)	6 (9,5)	1,000
- метеоризм	11 (17,7)	14 (22,2)	0,531
- закреп	1 (1,6)	6 (9,5)	0,115
- нудота	12 (19,4)	18 (28,6)	0,228
Іктеричність шкіри	4 (6,5)	2 (3,2)	0,440
Субіктеричність склер	21 (33,9)	14 (22,2)	0,147
Висип	10 (16,1)	8 (12,7)	0,619
Свербіж шкіри	6 (9,7)	7 (11,1)	1,000
Гепатомегалія	56 (90,3)	58 (92,1)	0,763
Спленомегалія	9 (14,5)	5 (7,9)	0,271
Схуднення	7 (11,3)	6 (9,5)	0,778
Асцит	1 (1,6)	-	0,496
Артралгічний синдром	9 (14,5)	10 (15,9)	1,000
Міалгія	3 (4,8)	5 (7,9)	0,717
Лихоманка	5 (8,1)	6 (9,5)	1,000
Випадіння волосся	4 (6,5)	3 (4,8)	0,717

Примітка. p – рівень значимості отриманий з використанням точного тесту Фішера та критерію χ^2 залежно від передумов.

Так, перебіг ХГС як в групі А, так і в групі В характеризувався наявністю астено-невротичного (58 (93,5%) і 53 (84,1%) відповідно), абдомінально-больового (45 (72,6%) і 43 (68,3%) відповідно), диспепсичного синдромів (31 (50,0%) і 39 (61,9%) відповідно). Дещо рідше спостерігався синдром вегетативної дисфункції – у 24 (38,7%) у групі А та 27 (42,9%) – у В, артралгічний синдром – у 9 (14,5%) та 10 (15,9%) відповідно. При об'єктивному огляді переважна більшість обох груп мали гепатомегалію: 56 (90,3%) у хворих із швидко прогресуючим ФП і 58 (92,1%) – із повільно. Інші клінічні ознаки зустрічались значно рідше та їхня частота в групах статистично не відрізнялась.

Порівняння середніх показників загального аналізу крові також не виявило статистично значимих розбіжностей між досліджуваними групами (табл.2).

Таблиця 2.

**Показники гемограми у хворих на ХГС в залежності від швидкості
прогресування фіброзу**

Показники	Хворі на ХГС		р
	Швидко прогресуючий ФП (група А), n=62	Повільно прогресуючий ФП (група В), n=63	
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$, Me (Q ₁ -Q ₃)	4,4 (4,2-4,5)	4,3 (4,3-4,5)	0,206
Гемоглобін, г/л, M \pm m	138,69 \pm 1,66	135,60 \pm 1,70	0,197
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$, M \pm m	4,97 \pm 0,18	5,48 \pm 0,19	0,058°
Паличкоядерні, %, Me (Q ₁ -Q ₃)	3,0 (1,7-5,0)	3,0 (1,0-5,0)	0,796
Лімфоцити, %, M \pm m	32,56 \pm 1,02	32,60 \pm 1,14	0,979
Моноцити, %, M \pm m	6,56 \pm 0,42	5,89 \pm 0,39	0,253
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$, M \pm m	162,92 \pm 5,39	167,49 \pm 5,37	0,549
ШЗЕ, мм/год, Me (Q ₁ -Q ₃)	7,0 (3,0-11,0)	5,0 (3,0-9,0)	0,160

Примітка. р – рівень значимості отриманий з використанням критеріїв Ст'юдента та Манна-Уїтні залежно від передумов, ° – р<0,1.

Як представлено в табл. 2., тенденція до достовірності різниці спостерігалась лише по середньому показнику рівня лейкоцитів – у групі А він склав 4,97 \pm 0,18 $\times 10^9/\text{л}$, у В – 5,48 \pm 0,19 $\times 10^9/\text{л}$ (р=0,058). В обох групах всі показники гемограми, крім рівня тромбоцитів, який був нижче нормального (162,92 \pm 5,39 $\times 10^9/\text{л}$ і 167,49 \pm 5,37 $\times 10^9/\text{л}$ відповідно), не перевищували верхню межу норми (ВМН).

В ході аналізу частоти реєстрації гематологічних змін різниці між групами А та В виявлено також не було (табл. 3.).

Таблиця 3.

Частота реєстрації гематологічних змін у хворих на ХГС в залежності від швидкості прогресування фіброзу, абс (%)

Гематологічні зміни	Хворі на ХГС		р
	Швидко прогресуючий ФП (група А), n=62	Повільно прогресуючий ФП (група В), n=63	
Еритропенія	2 (3,2)	3 (4,8)	1,000
Зниження гемоглобіну	7 (11,3)	11 (17,5)	0,446
Лейкоцитоз	1 (1,6)	2 (3,2)	1,000
Лейкопенія	13 (21,0)	7 (11,1)	0,150
Збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів	8 (12,9)	9 (14,3)	1,000
Прискорення ШОЕ	1 (1,6)	5 (7,9)	0,207
Лімфоцитоз	16 (25,8)	15 (23,8)	0,796
Лімфопенія	1 (1,6)	3 (4,8)	0,619
Моноцитоз	5 (8,1)	3 (4,8)	0,491
Тромбоцитопенія	40 (64,5)	39 (61,9)	0,762

Примітка. р – рівень значимості отриманий з використанням точного тесту Фішера та критерію χ^2 залежно від передумов.

Найчастіше в обох групах реєструвались тромбоцитопенія: група А – 40 (64,5%) хворих, група В – 39 (61,9%), лімфоцитоз: 16 (25,8%) та 15 (23,8%) відповідно, рідше спостерігались зниження гемоглобіну – 7 (11,3%) та 11 (17,5%), відповідно, збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів – 8 (12,9%) та 9 (14,3%) відповідно. Привернула увагу майже в 1,9 разу частіша наявність лейкопенії у хворих із швидко прогресуючим ФП – 13 (21,0%) проти 7 (11,1%), але статистичної різниці за даною ознакою виявлено не було. Для оцінки функціонального стану печінки залежно від швидкості прогресування

ФП були проаналізовані середні біохімічні показники хворих у сформованих групах (табл. 4).

Таблиця 4.

Основні біохімічні показники сироватки крові у хворих на ХГС в залежності від швидкості прогресування фіброзу

Біохімічні показники	Хворі на ХГС		p
	Швидко прогресуючий ФП (група А), n=62	Повільно прогресуючий ФП (група В), n=63	
АЛТ, од/л, M±m	133,70±11,80	87,28±8,40	0,002*
АСТ, од/л, Me (Q ₁ -Q ₃)	74,5 (46,0-112,0)	44,0 (34,0-68,6)	0,000*
ГГТП, од/л, Me (Q ₁ -Q ₃)	61,5 (37,5-128,0)	33,0 (21,0-63,0)	0,000*
ЛДГ, од/л, Me (Q ₁ -Q ₃)	294,0 (200,0-384,0)	280,0 (200,0-338,0)	0,276
Білірубін загальний, мкмоль/л, Me (Q ₁ -Q ₃)	17,0 (12,9-25,1)	16,3 (12,0-20,0)	0,136
Білірубін прямий, мкмоль/л, Me (Q ₁ -Q ₃)	5,0 (4,0-8,0)	4,1 (3,4-5,8)	0,007*
Білірубін непрямий, мкмоль/л, Me (Q ₁ -Q ₃)	11,0 (8,1-17,2)	11,3 (9,0-15,0)	0,740
Лужна фосфатаза, од/л, M±m	149,08±10,22	123,76±6,90	0,042*
Тригліцериди, г/л, Me (Q ₁ -Q ₃)	1,0 (0,7-1,3)	1,0 (0,7-1,2)	0,212
Холестерин, ммоль/л, M±m	4,61±0,11	4,59±0,13	0,915
Загальний білок, г/л, M±m	75,6±0,71	76,14±0,71	0,593
Альбумін, г/л, M±m	41,41±0,67	41,96±0,80	0,599

Примітка. p – рівень значимості отриманий з використанням критеріїв Ст'юдента та Манна-Уїтні залежно від передумов, * – p<0,05.

Згідно представлених в табл. 4., даних, зміни біохімічних показників були типовими для перебігу ХГС в обох групах. Однак у хворих групи А значення показників, які характеризують вираженість цитолітичного і холестатичного синдромів, виявилися достовірно вищими. Так, в даній групі спостерігали більш високий середній рівень АЛТ – $132,08 \pm 11,77$ од/л, тоді як в групі В – $87,28 \pm 8,40$ од/л ($p=0,002$), АСТ – $74,5$ ($46,0-112,8$) од/л проти $43,0$ ($35,0-68,6$) од/л ($p=0,000$), ГГТП – $61,5$ ($37,5-128,0$) од/л проти $33,0$ ($21,0-63,0$) од/л ($p=0,000$), прямої фракції білірубину – $5,0$ ($4,0-8,0$) мкмоль/л проти $4,1$ ($3,4-5,8$) мкмоль/л ($p=0,008$) та ЛФ – $149,08 \pm 10,22$ од/л і $123,76 \pm 6,90$ од/л відповідно ($p=0,042$). За іншими показниками групи А та В не відрізнялись, ВМН перевищена не була.

При порівнянні частоти реєстрації біохімічних змін, які спостерігались у хворих на ХГС залежно від ШПФ, нами виявлено статистично достовірні відмінності між групами А та В (табл.5).

Таблиця 5.

Частота реєстрації змін біохімічних показників у хворих на ХГС в залежності в залежності від швидкості прогресування фіброзу, абс (%)

Біохімічні зміни	Хворі на ХГС		p
	Швидко прогресуючий ФП (група А), n=62	Повільно прогресуючий ФП (група В), n=63	
Підвищення рівня АЛТ	58 (93,5)	47 (74,6)	0,006*
до 3 ВМН	32 (51,6)	33 (52,4)	0,932
3-10 ВМН	25 (40,3)	14 (22,2)	0,029*
>10 ВМН	1 (1,6)	-	0,496
Підвищення рівня АСТ	55 (88,7)	43 (68,3)	0,008*
Підвищення рівня ГГТП	41 (66,1)	22 (34,9)	0,000*
Гіпербілірубінемія	23 (37,1)	9 (14,3)	0,004*

Підвищення рівня ЛДГ	7 (11,3)	4 (6,3)	0,363
Підвищення рівня ЛФ	8 (12,9)	1 (1,6)	0,017*
Гіперхолестеринемія	2 (3,2)	3 (4,8)	1,000
Підвищення рівня тригліцеридів	5 (8,1)	5 (7,9)	1,000

Примітка. p – рівень значимості отриманий з використанням точного тесту Фішеру та критерію χ^2 залежно від передумов, * – $p < 0,05$.

Як видно в табл. 5., у хворих групи А частіше реєструвався підвищений рівень АЛТ – 58 (93,5%), тоді як у групі В – у 47 (74,6%), $p=0,006$, що підтверджувалось проведенням кореляційного аналізу, за даними якого між підвищеним рівнем цього печінкового ферменту та швидким прогресуванням ФП при ХГС існує прямий достовірний зв'язок – $r=0,258$, $p=0,004$. Зокрема в даній групі зафіксоване переважання хворих з рівнем АЛТ у межах від 3 до 10 ВМН у 1,8 разу: 25 (40,3%) проти 14 (22,2%), $\chi^2=4,76$, $p=0,029$, коефіцієнт кореляції – $r=0,195$, $p=0,029$. Різниця в частоті визначення мінімальної та високої активності (АЛТ до 3 ВМН і >10 ВМН) не виявлено. Підвищений рівень АСТ виявлено в 55 (88,7%) хворих групи А та 43 (68,3%) – В ($p=0,008$; $r=0,249$, $p=0,005$), ГГТП – у 41 (66,1%) та 22 (34,9%) відповідно ($\chi^2 =12,17$, $p=0,000$; $r=0,312$, $p=0,000$). Гіпербілірубінемія фіксувалась у 23 (37,1%) хворих групи А, тоді як у В – лише у 9 (14,3%), що виявилось в 2,6 разу рідше ($p=0,004$), з прямим кореляційним зв'язком – $r=0,261$, $p=0,003$. Перевищення нормального показнику ЛФ мали 8 (12,9%) обстежених в А та 1 (1,6%) у В-групі ($p=0,017$; $r=0,219$, $p=0,014$). Отже, аналіз біохімічних показників виявив наявність більш глибоких змін морфо-функціонального стану печінки у хворих зі швидко прогресуючим ФП.

Висновки.

1. У хворих на ХГС з нормальним генотипом Gln11Gln гену TLR7 ШПФ вище, ніж у носіїв поліморфнозмінених Gln11Leu+Leu11Leu (0,333 (0,065-1,000) од/рік проти 0,100 (0,000-0,200) од/рік відповідно, $p=0,025$).

2. «Мутантні» генотипи Gln11Leu+Leu11Leu гену TLR7 в 3,5 рази частіше реєструються у хворих на ХГС з повільно прогресуючим ФП ($p=0,005$; $r=-0,265$, $p=0,003$)

3. У хворих на ХГС зі швидко прогресуючим ФП встановлена наявність більш глибоких змін морфо-функціонального стану печінки: достовірно вищі середні значення АЛТ ($p=0,002$), АСТ ($p=0,000$), ГГТП ($p=0,000$), прямого білірубину ($p=0,007$), ЛФ ($p=0,042$) та частіша реєстрація підвищення рівнів АЛТ ($p=0,006$; $r=0,258$, $p=0,004$), зокрема від 3 до 10 ВМН ($\chi^2=4,76$, $p=0,029$; $r=0,195$, $p=0,029$), АСТ ($p=0,008$; $r=0,249$, $p=0,005$), ГГТП ($\chi^2=12,17$, $p=0,000$; $r=0,312$, $p=0,000$), ЛФ ($p=0,017$; $r=0,219$, $p=0,014$) та гіпербілірубінемії ($p=0,004$; $r=0,261$, $p=0,003$), порівняно з хворими, які мають повільно прогресуючий ФП.

Література.

1. Друцкая М. С. Врожденное распознавание вирусов / М. С. Друцкая, П. В. Белоусов, С. А. Недоспасов // Молекулярная биология. - 2011. – Т.45, № 1. – С. 7–19.
2. Дудина К. Р. Факторы прогрессирующего течения хронического гепатита С [Электронный ресурс] / К. Р. Дудина // Лечащий врач. – 2013. – №10. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru>
3. Ковальчук Л. В. Роль Т₀П-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека / Л. В. Ковальчук, О. А. Свитич, Л. В. Ганковская [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и здоровье». – 2012. – №2. – С.147–152.
4. Федорченко С. В. Хроническая HCV-инфекция: монография / С. В. Федорченко – К. : Медицина, 2010. – 272 с.
5. Ascar E. Toll-like receptor 7 rs179008/Gln11Leu gene variants in chronic hepatitis C virus infection / E. Ascar, G. Ramadori, S. Mihm // J Med Virol. – 2010. – Vol. 82(11). – P. 1859–1868
6. de Souza Pires-Neto O. Lack of association between polymorphisms of the TLR4 gene and infection with the hepatitis B and C viruses [Electronic resource] / O.

de Souza Pires-Neto, K.S.G. de Sá, B.B. Santana [et al.] // Mediators of Inflammation. – 2015. –Article ID150673, 7 pages. – Access mode: <http://www.hindawi.com>

7. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection [Electronic resource] // J. Hepatol. – 2013. – Access mode: <http://www.journal-of-hepatology.eu>

8. Howell J. Toll-like receptors in hepatitis C infection: implications for pathogenesis and treatment // J. Howell, P. Angus, P. Gow, K. Visvanathan // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2013. – Vol.28(5). – P. 766–776

9. Guarner-Argente C. Toll-like receptor 4 D299G polymorphism and their incidence of infections in cirrhotic patients / C. Guarner-Argente, E. Sanchez, S. Vidal [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2010. – Vol.31. – P.1192–1199.

10. Guo J. Functional linkage of cirrhosis-predictive single nucleotide polymorphisms of Toll – like receptor 4 to hepatic stellate cell response / J. Guo, J. Loke, F. Zheng [et al.] // Hepatology. – 2009. – Vol. 49(3). – P. 960–968.

11. Kawai T. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors / T. Kawai, S. Akira // Nat. Immunol. – 2010. – Vol.11(5). – P.373–384.

12. Li Y. Multiple variants in toll-like receptor 4 gene modulate risk of liver fibrosis in Caucasians with chronic hepatitis C infection [Electronic resource] / Y. Li, M. Chang, O. Abar [et al.] // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 51 (4). – P.750–757. – Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

13. Poynard T. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, P. Bedossa, P. Opolon // The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOS-VIRC groups // Lancet. – 1997 – Vol.349 – P.825–832

14. Schott E. A toll-like receptor 7 single nucleotide polymorphism protects from advanced inflammation and fibrosis in male patients with chronic HCV-infection / E. Schott, H. Witt, K. Neumann [et al.] // J. Hepatol. – 2007. – Vol.47. – P. 203–211

References.

1. Druckaya M. S. Vrozhdennoe raspoznavanie virusov / M. S. Druckaya, P. V. Belousov, S. A. Nedospasov // *Molekulyarnaya biologiya*. – 2011. – T.45, № 1. – S. 7–19.
2. Dudina K. R. Faktory progressiruyushchego techeniya hronicheskogo gepatita S [E'lektronnyi resurs] / K. R. Dudina // *Lechashchii vrach*. – 2013. – №10. – Rezhim dostupa: <http://www.lvrach.ru>
3. Rol' Toll-podobnyh receptorov v patogeneze infekcionnyh zabolevanii cheloveka / L. V. Koval'chuk, O. A. Svitich, L. V. Gankovskaya [i dr.] // *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i zdorov'e»*. – 2012. – №2. – S.147–152.
4. Fedorchenko S. V. Hronicheskaya HCV-infekciya: monografiya / S. V. Fedorchenko – K. : Medicina. – 2010. – 272 s.
5. Ascar E. Toll-like receptor 7 rs179008/Gln11Leu gene variants in chronic hepatitis C virus infection / E. Ascar, G. Ramadori, S. Mihm // *J Med Virol*. – 2010. – Vol. 82(11). – P. 1859–1868
6. de Souza Pires-Neto O. Lack of association between polymorphisms of the TLR4 gene and infection with the hepatitis B and C viruses [Electronic resource] / O. de Souza Pires-Neto, K.S.G. de Sá, B.B. Santana [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2015. –Article ID150673, 7 pages. – Access mode: <http://www.hindawi.com>
7. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection [Electronic resource] // *J. Hepatol*. – 2013. – Access mode: <http://www.journal-of-hepatology.eu>
8. Howell J. Toll-like receptors in hepatitis C infection: implications for pathogenesis and treatment // J. Howell, P. Angus, P. Gow, K. Visvanathan // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2013. – Vol.28(5). – P. 766–776
9. Guarner-Argente C. Toll-like receptor 4 D299G polymorphism and their incidence of infections in cirrhotic patients / C. Guarner-Argente, E. Sanchez, S. Vidal [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol.31. – P.1192–1199.

10. Guo J. Functional linkage of cirrhosis-predictive single nucleotide polymorphisms of Toll – like receptor 4 to hepatic stellate cell response / J. Guo, J. Loke, F. Zheng [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49(3). – P. 960–968.

11. Kawai T. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors / T. Kawai, S. Akira // *Nat. Immunol.* – 2010. – Vol.11(5). – P.373–384.

12. Li Y. Multiple variants in toll-like receptor 4 gene modulate risk of liver fibrosis in Caucasians with chronic hepatitis C infection [Electronic resource] / Y. Li, M. Chang, O. Abar [et al.] // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 51 (4). – P.750–757. – Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

13. Poynard T. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, P. Bedossa, P. Opolon // *The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOS-VIRC groups // Lancet*. – 1997 – Vol.349 – P.825–832

14. Schott E. A toll-like receptor 7 single nucleotide polymorphism protects from advanced inflammation and fibrosis in male patients with chronic HCV-infection / E. Schott, H. Witt, K. Neumann [et al.] // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol.47. – P. 203–211

Реферат

**МОЛЕКУЛЯРНО–ГЕНЕТИЧНІ ТА КЛІНІКО–ЛАБОРАТОРНІ
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ЗАЛЕЖНО
ВІД ШВИДКОСТІ ПРОГРЕСУВАННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ**

Сизова Л.М.

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

Метою дослідження було визначення молекулярно-генетичних та клініко-лабораторних особливостей перебігу хронічного гепатиту С (ХГС) залежно від швидкості прогресування фіброзу печінки (ФП). Для досягнення мети обстежено 125 хворого на ХГС. Проведені дослідження показали, що у хворих на ХГС з нормальним генотипом Gln11Gln гену TLR7 швидкість прогресування ФП вище, ніж у носіїв поліморфнозмінених Gln11Leu+Leu11Leu (0,333 (0,065-1,000) од/рік проти 0,100 (0,000-0,200) од/рік відповідно, $p=0,025$). Виявлена в 3,5 рази частіша реєстрація «мутантних» генотипів Gln11Leu+Leu11Leu гену TLR7 у хворих на ХГС з повільно прогресуючим ФП ($p=0,005$; $r=-0,265$, $p=0,003$). Встановлена наявність більш глибоких змін морфо-функціонального стану печінки у хворих зі швидко прогресуючим ФП: достовірно вищі середні значення АЛТ ($p=0,002$), АСТ ($p=0,000$), ГГТП ($p=0,000$), прямого білірубіну ($p=0,007$), ЛФ ($p=0,042$) та частіша реєстрація підвищення рівнів АЛТ ($p=0,006$; $r=0,258$, $p=0,004$), зокрема від 3 до 10 верхніх меж норми ($\chi^2=4,76$, $p=0,029$; $r=0,195$, $p=0,029$), АСТ ($p=0,008$; $r=0,249$, $p=0,005$), ГГТП ($\chi^2=12,17$, $p=0,000$; $r=0,312$, $p=0,000$), ЛФ ($p=0,017$; $r=0,219$, $p=0,014$) та гіпербілірубінемії ($p=0,004$; $r=0,261$, $p=0,003$), порівняно з хворими, які мають повільно прогресуючий ФП.

Ключові слова: хронічний гепатит С, швидкість прогресування фіброзу печінки, поліморфізм, генотип, ген TLR4, ген TLR7.

Реферат
МОЛЕКУЛЯРНО–ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО–
ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО
ГЕПАТИТА С В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СКОРОСТИ
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Сизова Л.М.

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия»,

г. Полтава, Украина

Целью исследования было определение молекулярно-генетических и клинико-лабораторных особенностей течения хронического гепатита С (ХГС) в зависимости от скорости прогрессирования фиброза печени (ФП). Для достижения цели обследовано 125 больных ХГС. Проведенные исследования показали, что у больных ХГС с нормальным генотипом Gln11Gln гена TLR7 скорость прогрессирования ФП выше, чем у носителей полиморфноизмененных Gln11Leu+Leu11Leu (0,333 (0,065-1,000) ед/год против 0,100 (0,000-0,200) ед/год соответственно, $p=0,025$). Выявлена в 3,5 раза более частая регистрация «мутантных» генотипов Gln11Leu+Leu11Leu гена TLR7 у больных ХГС с медленно прогрессирующим ФП ($p=0,005$; $r= -0,265$, $p=0,003$). Установлено наличие более глубоких изменений морфо-функционального состояния печени у больных с быстро прогрессирующим ФП: достоверно более высокие средние значения АЛТ ($p=0,002$), АСТ ($p=0,000$), ГГТП ($p=,000$), прямого билирубина ($p=0,007$), ЩФ ($p=0,042$) и более частая регистрация повышения уровней АЛТ ($p=0,006$; $r=0,258$, $p=0,004$), в том числе от 3 до 10 верхних границ нормы ($\chi^2=4,76$, $p=0,029$; $r=0,195$, $p=0,029$), АСТ ($p=0,008$; $r=0,249$, $p=0,005$), ГГТП ($\chi^2=12,17$, $p=0,000$; $r=0,312$, $p=0,000$), ЩФ ($p=0,017$; $r=0,219$, $p=0,014$) и гипербилирубинемии ($p=0,004$; $r=0,261$, $p=0,003$), в сравнении с больными с медленно прогрессирующим ФП.

Ключевые слова: хронический гепатит С, скорость прогрессирования фиброза печени, полиморфизм, генотип, ген TLR4, ген TLR7.

Abstract

MOLECULAR–GENETIC AND CLINICAL–LABORATORY FEATURES OF CHRONIC HEPATITIS C DEPENDING ON THE RATE OF LIVER FIBROSIS PROGRESSION

Sizova L. M.

HSEEU «Ukrainian medical stomatological academy», Poltava, Ukraine

The aim of the study was determination of molecular-genetic and clinical-laboratory features of chronic hepatitis C (CHC), according to the rate of liver fibrosis progression. To achieve this goal we examined 125 patients with CHC. Studies have shown that in patients with CHC with normal genotype Gln11Gln TLR7 gene the rate of liver fibrosis progression is higher than in carriers of polymorphic Gln11Leu+Leu11Leu (0.333 (0.065-1.000) unit/year against 0.100 (0.000-0.200) units/year respectively, $p=0.025$). Registration of "mutant" genotypes Gln11Leu+Leu11Leu TLR7 gene was identified in 3.5 times more frequent in patients with slowly progressive hepatic fibrosis ($p=0.005$; $r= -0.265$, $p=0.003$). The presence of more significant changes of morpho-functional state of the liver was discovered in patients with rapidly progressive liver fibrosis: significantly higher mean values of alanine aminotransferase ($p=0.002$), aspartate aminotransferase ($p=0.000$), γ -glutamyltranspeptidase ($p=0.000$), direct bilirubin ($p=0.007$), alkaline phosphatase ($p=0.042$) and more frequent registration increase levels of alanine aminotransferase ($p=0.006$; $r=0,258$, $p=0.004$), including from 3 to 10 upper limit of normal ($\chi^2=4.76$, $p=0.029$; $r=0.195$, $p=0.029$), aspartate aminotransferase ($p=0.008$; $r=0.249$, $p=0.005$), γ -glutamyltranspeptidase ($\chi^2=12.17$, $p=0.000$; $r=0.312$, $p=0.000$), alkaline phosphatase ($p=0.017$; $r= 0.219$, $p=0.014$) and hyperbilirubinemia ($p=0.004$; $r=0.261$, $p=0.003$), than patients with slowly progression of the liver fibrosis.

Key words: chronic hepatitis C, rate of liver fibrosis progression, polymorphism, genotype, gene TLR4, gene TLR7.