

УДК:616.36-018.2-06:616.36-002.2]:616-056.7

**ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ TLR4 ТА TLR7  
НА ШВИДКІСТЬ ПРОГРЕСУВАННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ  
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С**

Г.М. Дубинська, Л.М. Сизова, Т.І. Коваль, О.М. Изюмська.

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

Метою дослідження було з'ясування впливу поліморфізму *Asp299Gly* гена TLR4 і *Gln11Leu* гена TLR7 на швидкість прогресування фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С. Для досягнення поставленої мети обстежено 39 хворих із відомою тривалістю інфікування. У ході дослідження встановлено: «мутантні» генотипи *Gln11Leu+Leu11Leu* гени TLR7 в 3,4 рази ( $F=0,019$ ;  $OR=0,15$  [95% CI 0,03-0,67],  $p=0,014$ ), а алель *11Leu* – в 3,7 рази ( $F=0,023$ ;  $OR=0,20$  [95% CI 0,05-0,78],  $p=0,021$ ) частіше рееструються у хворих із повільно прогресуючим фіброзом печінки, що дозволяє розглядати їх у якості протекторних факторів щодо швидкості прогресування фіброзу печінки. В обстежених хворих не виявлено зв'язку між наявністю поліморфізму *Asp299Gly* гена TLR4 і швидкістю прогресування фіброзу печінки.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, поліморфізм *Asp299Gly* гена TLR4, поліморфізм *Gln11Leu* гена TLR7, швидкість прогресування фіброзу печінки.

**ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ TLR4 И TLR7  
НА СКОРОСТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ  
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С**

Г.М. Дубинская, Л.М. Сизова, Т.И. Коваль, Е.М. Изюмская

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина

Целью исследования было выяснение влияния полиморфизма *Asp299Gly* гена TLR4 и *Gln11Leu* гена TLR7 на скорость прогрессирования фиброза печени у больных с хроническим гепатитом С. Для достижения поставленной цели обследовано 39 больных с известной длительностью инфицирования. В ходе исследования установлено: «мутантные» генотипы *Gln11Leu+Leu11Leu* гена TLR7 в 3,4 раза ( $F=0,019$ ;  $OR=0,15$  [95% CI 0,03-0,67],  $p=0,014$ ), а аллель *11Leu* – в 3,7 раза ( $F=0,023$ ;  $OR=0,20$  [95% CI 0,05-0,78],  $p=0,021$ ) чаще регистрируются у

больных с медленно прогрессирующим фиброзом печени, что позволяет рассматривать их в качестве протекторных факторов относительно скорости прогрессирования фиброза печени. У обследованных больных не выявлена связь между наличием полиморфизма Asp299Gly гена TLR4 и скоростью прогрессирования фиброза печени.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, полиморфизм Asp299Gly гена TLR4, полиморфизм Gln11Leu гена TLR7, скорость прогрессирования фиброза печени.

### THE INFLUENCE OF TLR4 AND TLR7 GENE POLYMORPHISMS ON THE RATE OF LIVER FIBROSIS PROGRESSION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

G.M. Dubinskaya, L.M. Sizova, T.I. Koval, E.M. Izyumskaya

HSEEU «Ukrainian medical stomatological academy», Poltava, Ukraine

The study was aimed at determining the influence of Asp299Gly TLR4 and Gln11Leu TLR7 genetic polymorphisms on the rate of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. To achieve this goal we have examined 39 patients with known duration of infection. In the course of the study it has been found: “mutant” Gln11Leu+Leu11Leu genotypes of TLR7 gene are in 3.4 times ( $F=0.019$ ;  $OR=0.15$  [95% CI 0.03-0.67],  $p=0.014$ ) and 11Leu allele – 3.7 times ( $F=0.023$ ;  $OR=0.20$  [95% CI 0.05-0.78],  $p=0.021$ ) more frequently registered in patients with a slow progression of liver fibrosis, that enables to consider them as the protective factors regarding the rate of liver fibrosis progression. No relationship between the presence of Asp299Gly polymorphism of TLR4 gene and the rate of liver fibrosis progression has been established in the examined patients.

**Key words:** chronic hepatitis C, Asp299Gly polymorphism of TLR4 gene, Gln11Leu polymorphism of TLR7 gene, rate of liver fibrosis progression.

**Вступ.** Загальновідомо, що для хронічного гепатиту С (ХГС) характерне постійне прогресування і у частини хворих цироз печінки (ЦП) та гепатоцелюлярна карцинома є фінальними етапами його природного перебігу [1]. Прогресування ХГС в ЦП відбувається протягом кількох десятиліть, в середньому – за 20-30 років від моменту інфікування (EASL, 2013), однак у тре-

тини хворих цей час може становити менше 20 років, а у третини – збільшуватися до 50 [2]. Доведеними факторами, які впливають на швидкість прогресування фіброзу (ШПФ) при ХГС, є: інфікування в похилому віці; чоловіча стать; хронічне споживання алкоголю; ожиріння; інсулінорезистентність і цукровий діабет 2-го типу; ко-інфекція ВІЛ, тютюнопаління (EASL, 2013).

Останнім часом увагу дослідників привертає пошук генетичних детермінант, які впливають на ШПФ при ХГС, зокрема, вивчається генетичний поліморфізм генів TLR4 і TLR7. Дані гени представляють особливий інтерес з точки зору вивчення ХГС: ген TLR4 взаємодіє з протеїновою оболонкою і розпізнає неструктурні білки вірусу гепатиту С (ВГС); а лігандом гена TLR7 є одноланцюгова вірусна РНК. Саме ці гени при взаємодії з ВГС запускають ефекторні механізми вродженого імунітету і в подальшому спрямовують розвиток адаптивної імунної відповіді [3-6]. У науковій літературі зустрічаються поодинокі повідомлення щодо впливу поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 і Gln11Leu гена TLR7 на розвиток фібротичних змін печінки у хворих на ХГС. Так, С. Guarner-Argente та співавт., 2010 [7], Y. Li та співавт., 2009 [8] пов'язують поліморфізм Asp299Gly гена TLR4 з підвищеним ризиком прогресування фіброзу печінки (ФП) при ХГС. В інших роботах, цей факт заперечується [9,10], а J. Guo та співавт., 2009 [11] описують протекторну роль даного поліморфізму щодо розвитку ФП. Інформація стосовно впливу поліморфізму Gln11Leu гена TLR7 вкрай обмежена – повідомляється про відсутність асоціацій між його наявністю і прогресуванням ФП при ХГС [12, 13]. Таким чином, суперечливість наукових даних щодо впливу поліморфізмів Asp299Gly гена TLR4 і Gln11Leu гена TLR7 на розвиток фібротичних змін печінки у хворих на ХГС обумовлює доцільність проведення досліджень в цьому напрямку.

**Мета дослідження** – з'ясувати вплив поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 і Gln11Leu гена TLR7 на швидкість прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГС.

**Матеріали і методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети обстежено 39 хворих на ХГС, які знаходились на лікуванні в Полтавській обласній клінічній інфекційній лікарні (ПОКІЛ). Серед обстежених хворих жінок – 17 (43,6%), чоловіків – 22 (56,4%), вік від 23 до 59 років (середній – 40,18±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 з генотипуванням. За генотипом хворі розподілялись наступним чином: 1 генотип ВГС – 25 (64,1%), 2 і 3 – 14 (35,9%). 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.

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 «Synexo» та методом еластометрії печінки – на УЗД-сканері «Ultima PA-Expert» (Україна). ФП визначали до призначення противірусної терапії (ПВТ) ХГС.

ШПФ обчислювали за формулою Т. Роупард, шляхом ділення стадії ФП за METAVIR на час, за який вона сформувалася та вимірювали в одиницях на рік (од/рік) [2]. У дослідження ввійшли 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 Asp299Gly гена TLR4 генотипували методом ПЛР з використанням олігонуклеотидних праймерів, ампліфікація проведена на ампліфікаторі «Терцик» (ООО «НПО ДНК-Технологія», Росія), поліморфну ділянку Gln11Leu гена TLR7 – методом ПЛР в режимі реального часу з використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів, ампліфікатор «ДТ Лайт» (ООО «НПО ДНК-Технологія», Росія).

Розподіл частот генотипів і алелей досліджуваних генів оцінювався на предмет відповідності рівновазі Харді-Вайнберга (HWE) за допомогою критерію  $\chi^2$  ([http://gen-exp.ru/calculator\\_or.php](http://gen-exp.ru/calculator_or.php)), при  $p > 0,05$  рівновага виконується.

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, IQR;  $Q_1$ - $Q_3$ ). У випадку нор-

мального розподілу вірогідність відмінностей кількісних результатів для різних груп обстежених пацієнтів визначали за допомогою t-критерію Стьюдента, при розподілі, який відрізнявся від нормального – U-критерію Манна-Уїтні, якісних – за допомогою точного тесту Фішера (F). Вплив генотипів і алелей досліджуваних генів на ШПФ оцінювали як відношення шансів (OR) із 95 % довірчим інтервалом [95 % CI] за допомогою методу простої логістичної регресії. Для всіх видів аналізу відмінності вважали вірогідними при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження.** У результаті проведеного дослідження встановлено, що тривалість інфікування обстежених хворих становила від 1 до 46 років, середня –  $19,5 \pm 1,7$  роки. Переважна більшість хворих була інфікована у віці до 44 років – 94,9%. На момент обстеження у хворих визначались різні стадії ФП без переважання будь-якої з них (рис.1).

Як видно на рис. 1, загалом хворих без фіброзу ( $F_0$ ) виявилось 7 (17,9%), з мінімальними та помірними фібротичними змінами ( $F_1$ - $F_2$ ) – 14 (35,9%), з прогресуючим фіброзом ( $F_3$ - $F_4$ ) – 18 (46,2%). В обстежених хворих медіана обчисленої ШПФ склала 0,115 (0,045-0,200) од/рік. За розрахунком медіани ШПФ час від моменту інфікування до формування  $F_4$  становив 34,8 роки. 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 з

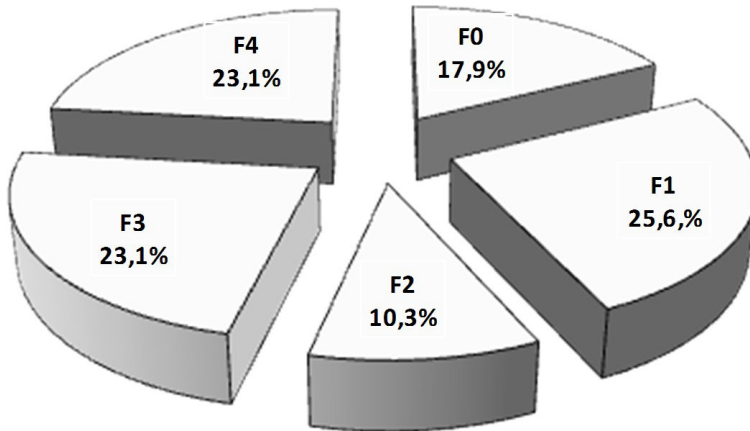


Рисунок 1. Розподіл хворих за стадією фіброзу печінки

швидко та повільно прогресуючим ФП виявилась майже однаковою – 46,2% і 53,8% відповідно.

У подальшому представилось за доцільне проаналізувати вплив загальновідомих факторів, які сприяють прогресуванню ФП, у хворих із швидко та повільно прогресуючим ФП (табл. 1).

Згідно даних, представлених в табл. 1, серед нами обстежених хво-

рих із швидко прогресуючим ФП переважали чоловіки – 77,8% (з повільно прогресуючим – 38,1%,  $p=0,023$ ), що відповідає даним наукової літератури (EASL, 2013). За іншими загальновідомими факторами групи не відрізнялися, що може бути пов'язано з невеликою кількістю обстежених.

У результаті проведеного молекулярно-генетичного обстеження у 39 хворих на ХГС нами виявлені як

Таблиця 1

### Порівняльна характеристика хворих на ХГС зі швидко та повільно прогресуючим фіброзом печінки

Фактори	Хворі на ХГС		p
	Швидко прогресуючий ФП, n=18	Повільно прогресуючий ФП, n=21	
Вік, M±m	40,9±2,6	39,6±1,9	0,687
Стать:			0,023
- чоловіки (абс. %)	14 (77,8)	8 (38,1)	
- жінки (абс. %)	4 (22,2)	13 (61,9)	
Генотип ВГС:			1,000
- 1, (абс. %)	12 (66,7)	13 (61,9)	
- 2 і 3, (абс. %)	6 (33,3)	8 (38,1)	
Споживання алкоголю > 40 г/добу, (абс. %)	4 (22,2)	1(4,8)	0,162
Тютюнопаління, (абс. %)	2 (11,1)	7 (33,3)	0,139
Ожиріння, (абс. %)	3 (16,7)	3 (14,3)	1,000

«дикі» – Asp299Asp, Gln11Gln, так і «мутантні» генотипи – Asp299Gly, Gln11Leu, Leu11Leu генів TLR4 і TLR7; гомозиготний генотип Gly299Gly гена TLR4 не визначався. Серед загальної кількості обстежених генотип Asp299Asp гена TLR4 визначено у 34 (87,2%), Asp299Gly – у 5 (12,8%), генотип Gln11Gln гена TLR7 – у 24 (61,5%), Gln11Leu – у 14 (35,9%), Leu11Leu – у 1 (2,6%) хворих. Порівняльний аналіз розподілу генотипів і алелей генів TLR4 і TLR7 між групами зі швидко та повільно прогресуючим ФП встановив їхню відповідність рівновазі HWE, що свідчить про репрезентативність вибірки та коректність визначення варіантних маркерів (табл. 2).

При порівняльному аналізі частот генотипів і алелей поліморфного локу-

су Asp299Gly гена TLR4 нами не встановлено статистично значимих відмінностей між хворими зі швидко та повільно прогресуючим ФП (табл. 3).

Аналіз розподілу генотипів поліморфного локусу гена TLR7 виявив статистично значимі відмінності між групами з швидко та повільно прогресуючим ФП, які свідчили, що у хворих з поліморфізмом Gln11Leu гена TLR7 фібротичні зміни в печінці розвиваються повільніше, ніж при наявності нормального генотипу даного гена. Так, серед хворих з швидким прогресуванням ФП нормальний генотип Gln11Gln визначався 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

Таблиця 2

**Розподіл генотипів і алелей генів TLR4 та TLR7 у хворих на ХГС із швидко та повільно прогресуючим фіброзом печінки**

Ген, поліморфізм	Групи	Генотип	N.O.	N.E.	HWE, $\chi^2$ d. f.=1
TLR4 (Asp299Gly)	Швидко прогресуючий ФП, n=18	Asp299Asp	0,889	0,892	0,06 (p=0,8)
		Asp299Gly	0,111	0,105	
		Gly299Gly	0,000	0,003	
	Повільно прогресуючий ФП, n=21	Asp299Asp	0,857	0,862	0,12 (p=0,7)
		Asp299Gly	0,143	0,133	
		Gly299Gly	0,000	0,005	
TLR7 (Gln11Leu)	Швидко прогресуючий ФП, n=18	Gln11Gln	0,833	0,840	0,15 (p=0,7)
		Gln11Leu	0,167	0,153	
		Leu11Leu	0,000	0,007	
	Повільно прогресуючий ФП, n=21	Gln11Gln	0,428	0,477	1,07 (p=0,3)
		Gln11Leu	0,524	0,427	
		Leu11Leu	0,048	0,096	

*Примітка.* N.O. – частоти генотипів, які спостерігаються; N.E. – очікувані частоти генотипів; критерій  $\chi^2$  – використаний для оцінки відповідності розподілу генотипів, який спостерігається очікуваному, виходячи з рівноваги HWE; d. f. – число ступенів свободи.

Таблиця 3

**Розподіл частот генотипів і алелей гена TLR4 у хворих на ХГС зі швидко та повільно прогресуючим фіброзом печінки, абс. (%)**

Генотипи і алелі гена TLR4	Швидко прогресуючий ФП, n=18	Повільно прогресуючий ФП, n=21	F	OR [95% CI]	p
Asp299Asp	16 (88,9)	18 (85,7)	1,0	0,75 [0,11-5,07]	0,768
Asp299Gly	2 (11,1)	3 (14,3)			
299Asp	34 (94,4)	39 (92,9)	1,0	0,76 [0,12-4,85]	0,775
299Gly	2 (5,6)	3 (7,1)			

Таблиця 4

**Розподіл частот генотипів і алелей гена TLR7 у хворих на ХГС зі швидко та повільно прогресуючим фіброзом печінки, абс. (%)**

Генотипи і алелі гена TLR7	Швидко прогресуючий ФП, n=18	Повільно прогресуючий ФП, n=21	F	OR [95% CI]	p
Gln11Gln	15(83,3)	9 (42,8)	0,019	0,15 [0,03-0,67]	0,014
Gln11Leu+Leu11Leu	3 (16,7)	12 (57,2)*			
11Gln	33 (91,7)	29 (69,0)	0,023	0,20 [0,05-0,78]	0,021
11Leu	3 (8,3)	13 (31,0)*			

Примітка. \* – статистично значимі відмінності.

(57,2%) з 21 хворого: гетерозиготні (Gln11Leu) – у 11(52,4%) і гомозиготні (Leu11Leu) – у 1 (4,8%). Враховуючи низьку частоту гомозигот за «мутантним» алелем, при порівнянні розподілу генотипів гена TLR7 частоту генотипу Gln11Leu поєднували з Leu11Leu і порівнювали з Gln11Gln (табл.4).

Згідно даних, представлених в табл. 4, частота «мутантних» генотипів гена TLR7 в групі хворих із швидко прогресуючим ФП склала 16,7%, що виявилось в 3,4 рази 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 гена 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 рази 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 гена TLR7 виявилися протекторними факторами щодо ШПФ при ХГС.

Згідно даних, отриманих нами раніше, частота поліморфнозмінених генотипів гена TLR7 у хворих на ХГС в Полтавській області складає 18,4% [14,15], тобто за ознакою наявності

ті нормального генотипу гена TLR7 більшість хворих мають схильність до швидкого прогресування ФП. Отримані дані дозволяють віднести наявність нормального генотипу Gln11Gln гена TLR7 до генетичних факторів ризику прогресування ФП при ХГС. Визначення поліморфізму гена TLR7 дозволить в подальшому індивідуалізувати підходи до призначення ПБТ хворим на ХГС. Як ілюстрацію, наводимо виписки з історій хвороб обстежених нами хворих, які підтверджують отриманий висновок:

*Приклад 1.* Хворий С., 1971 р. н. (карта стаціонарного хворого №1099), госпіталізований у ПОКІЛ 24.12.2014 р., з метою вирішення питання про призначення ПБТ ХГС. На момент вступу до стаціонару скарги на тяжкість в правому підребер'ї, зниження апетиту, періодичний головний біль, загальну слабкість. Діагноз ХГС, I генотип встановлено в 2013 році, під час обстеження в травматологічному відділенні, де лікувався з приводу закритого перелому лівого надколінка. За даними епідеміологічного анамнезу – переливання крові в 1988 році, інших факторів ризику інфікування ВГС не виявлено. Тривалість інфікування – 26 років. З анамнезу: зловживання алкоголем (>40 г/добу), контакт з гербіцидами (працює фермером). Об'єктивно: ІМТ=20,7 кг/см<sup>2</sup>, гепатомегалія +2,5-3 см, інших змін не виявлено. При лабораторному обстеженні: загальний аналіз крові: еритроцити – 4,4x10<sup>12</sup>/л, гемоглобін – 144 г/л, лейкоцити – 4,6x10<sup>9</sup>/л, п/я – 11%, с/я – 62%, лімфоцити – 24%, моноцити –

2%, тромбоцити – 190x10<sup>9</sup>/л, ШОЕ – 5 мм/год; біохімічний аналіз крові: білірубін загальний – 8,9 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза – 56 ОД/л, аспартатамінотрансфераза – 41 ОД/л, γ-глутамілтранспептидаза – 36 ОД/л, сечовина – 4,3 ммоль/л, креатинін – 67 мкмоль/л, загальний білок – 73 г/л, альбумін – 39 г/л; коагулограма: фібриноген – 2,22 г/л, протромбіновий індекс – 86%; ANA – <1:320; УЗД ОЧП: ознаки жирової інфільтрації печінки і підшлункової залози, хронічного холециститу; фібротест: 0,173, що відповідає F<sub>0</sub> за шкалою METAVIR; еластометрія печінки: 5,81 кПа – F<sub>0</sub> за шкалою METAVIR. У результаті молекулярно-генетичного обстеження виявлено генотипи Asp299Asp гена TLR4 і Gln11Leu гена TLR7. Таким чином, у хворого на ХГС I генотипу, з тривалістю інфікування 26 років та наявністю в анамнезі факторів, які сприяють розвитку ФП, діагностовано мінімальні запально-некротичні зміни печінки та відсутність фібротичних, що може бути пов'язане з генетичними особливостями, а саме наявністю поліморфізму Gln11Leu гену TLR7.

*Приклад 2.* Хворий С., 1966 р.н. (карта стаціонарного хворого № 4256), госпіталізований у ПОКІЛ 27.09.2013 р., з метою вирішення питання про призначення ПБТ ХГС. На момент вступу до стаціонару скарги на тяжкість в правому підребер'ї, зниження апетиту, загальну слабкість, втомлюваність, емоційну лабільність. В 2011 році переніс жовтяничну форму гострого гепатиту С, I генотип. Тривалість інфікування – 2



роки. Алкоголь не вживає. Працює лікарем. Об'єктивно: ІМТ=22,2 кг/см<sup>2</sup>, гепатомегалія +1см, пальпується край селезінки, інших змін не виявлено. При лабораторному обстеженні: загальний аналіз крові: еритроцити –  $4,4 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін – 140 г/л, лейкоцити –  $5,6 \times 10^9$ /л, п/я – 2%, с/я – 59%, лімфоцити – 22%, моноцити – 10%, тромбоцити –  $180 \times 10^9$ /л, ШОЕ – 6 мм/год; біохімічний аналіз крові: білірубін загальний – 7,4 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза – 94 ОД/л, аспаратамінотрансфераза – 50 ОД/л,  $\gamma$ -глутамілтранспептидаза – 38 ОД/л, сечовина – 5,3 ммоль/л, креатинін – 71 мкмоль/л, загальний білок – 70 г/л, альбуміни – 43 г/л; коагулограма: фібриноген – 4,21 г/л, протромбіновий індекс – 78%; ANA – <1:100; УЗД ОЧП: гепатоспленомегалія, жирова вогнищева дегенерація печінки, хронічний холецистит, ліпоматоз підшлункової залози; фібротест: 0,558, що відповідає F<sub>2</sub> за шкалою METAVIR; еластометрія печінки: 9,21 кПа – F<sub>2</sub> за шкалою METAVIR. В результаті молекулярно-генетичного обстеження виявле-

но генотипи Asp299Asp гену TLR4 і Gln11Gln гена TLR7. Таким чином, у хворого, при нетривалому інфікуванні (2 роки) та відсутності додаткових факторів, які сприяють прогресуванню фіброзу, помірний фіброз (F<sub>2</sub>) печінки сформувався швидко, що може бути пов'язане з нормальним генотипом Gln11Gln гена TLR7.

### Висновки:

1. При обстеженні 39 хворих на ХГС встановлено: «мутантні» генотипи Gln11Leu+Leu11Leu гена TLR7 в 3,4 рази (F=0,019; OR=0,15 [95% CI 0,03-0,67], p=0,014), а алель 11Leu – в 3,7 рази (F=0,023; OR=0,20 [95% CI 0,05-0,78], p=0,021) частіше реєструються у хворих з повільно прогресуючим фіброзом печінки, що дозволяє розглядати їх в якості протекторних факторів щодо швидкості прогресування фіброзу печінки.

2. В проведеному дослідженні не виявлено зв'язку між наявністю поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 і швидкістю прогресування фіброзу печінки при ХГС.

### Література

1. Федорченко С. В. Хроническая HCV-инфекция: монография / С. В. Федорченко – К. : Медицина, 2010. – 272 с.
2. 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
3. Роль Toll-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. 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.
5. 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

6. Друцкая М. С. Врожденное распознавание вирусов / М. С. Друцкая, П. В. Белоусов, С. А. Недоспасов // Молекулярная биология. – 2011. – Т.45, № 1. – С. 7–19.
7. 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.
8. 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>
9. Toll-like receptor 4 polymorphism with hepatitis C virus infection in Saudi Arabian patients [Electronic resource] / AA. Al-Qahtani, MR. Al-Anazi, F. Al-Zoghaibi [et al.] // BioMed Research International. – 2014. – Article ID 357062, 9 pages. – Access mode: <http://www.hindawi.com>
10. 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>
11. 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.
12. 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
13. 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.
14. Поширеність поліморфізму гена TLR7 Gln11Leu серед хворих на хронічний гепатит С в Полтавській області / Л. М. Сизова, Т. І. Коваль, В. А. Полторапавлов, Н. П. Лимаренко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2015. – Т.15, №3(51). – С.101–104
15. Роль генетического полиморфизма toll-like рецепторов 4 и 7 в развитии хронического гепатита С и гендерные особенности их распределения / Л. М. Сизова, Т. І. Коваль, И. П. Кайдашев и др. // Gergian medical news. – 2016. – №1(250). – С. 51–56