

УДК 616.36-06:616.98:578.828:612.6.05]-07

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ХАРАКТЕРИСТИК  
ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ЗАЛЕЖНО ВІД  
НАЯВНОСТІ ПОЛІМОРФНИХ АЛЕЛЕЙ 299GLY ГЕНА TLR4  
ТА 11LEU ГЕНА TLR7**

Коваль Т.І., Сизова Л.М., Марченко О.Г., Лимаренко Н.П., Артем'єва О.В.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

[infectionumsa@ukr.net](mailto:infectionumsa@ukr.net)

**Актуальність.** ВІЛ-інфекція та хронічний гепатит С (ХГС) є найбільш важливими проблемами сучасної інфектології. Відомо, що патологія печінки у коінфікованих пацієнтів прогресує прискореними темпами та є другою за частотою причиною смертності, поступаючись лише СНІД-асоційованим захворюванням. Останнім часом активно вивчаються рецептори вродженої імунної системи – Toll-like receptor (TLR), які розпізнають патогенні структури і запускають ефекторні механізми вродженого імунітету. Зокрема, з точки зору вивчення ВІЛ-інфекції та ХГС, представляють інтерес гени TLR4 та TLR7.

**Мета дослідження** – з'ясувати особливості клініко-лабораторних характеристик ХГС у ВІЛ-інфікованих залежно від наявності поліморфних алелей 299Gly гена TLR4 та 11Leu гена TLR7.

**Матеріали і методи.** Для досягнення мети обстежено 104 ВІЛ-інфікованих пацієнтів із ХГС. Програма обстеження включала оцінку скарг, анамнестичних даних, фізикальне обстеження, загально-клінічне дослідження периферичної крові, визначення біохімічних показників сироватки крові, які характеризують функціональний стан печінки, рівня CD4 лімфоцитів (початкового та на момент дослідження), стадії фіброзу печінки (ФП) за METAVIR і генетичних маркерів (генотипування гена TLR4 з метою визначення носійства поліморфної алелі 299Gly та TLR7 – алелі 11Leu). Згідно виявлених генотипів TLR4 та TLR7 хворі були розділені на 4 групи: I – носії алелі 299Gly гена TLR4 – 24 (чоловіків – 17, жінок – 7) віком від 29 до 48 років (середній –  $37,5 \pm 1,0$ ); Ia – із нормальним генотипом TLR4 (Asp299Asp) – 80

(чоловіків – 60, жінок – 20) віком від 28 до 55 років (середній –  $40,0 \pm 0,92$ ); II – носії алелі 11Leu гена TLR7 – 27 (чоловіків – 12, жінок – 15) віком від 29 до 53 років (середній –  $39,0 \pm 1,2$ ); III – із нормальним генотипом TLR7 (Gln11Gln, 11Gln/-) – 77 (чоловіків – 65, жінок – 12) віком від 28 до 55 років (середній –  $39,0 \pm 0,97$ ). Для статистичної обробки результатів використовували методи варіаційної статистики прийняті в медицині. Відмінності вважали вірогідними для при ймовірності помилки  $p < 0,05$ , при  $p$  в інтервалі від 0,05 до  $\leq 0,1$  відзначали тенденцію до вірогідності різниці.

**Результати дослідження.** В результаті оцінки клінічних проявів ХГС у ВІЛ-інфікованих, суттєвих відмінностей між хворими із наявністю та відсутністю поліморфних алелей 299Gly TLR4 та 11Leu TLR7 виявлено не було. Встановлено, що найчастішими проявами ХГС у всіх хворих були ознаки диспепсичного (I – 87,5%, Ia – 87,5%, II – 92,6%, III – 85,7%), астено-невротичного (75,0%, 57,5%, 63,0%, 61,0% відповідно) та артралгічного (58,3%, 50,0%, 48,1%, 53,2% відповідно) гепатомегалічного (66,7%, 55,0%, 59,3%, 57,1% відповідно) та гарячкового (45,8%, 30,0%, 33,3%, 33,8% відповідно) синдромів, а також депресивні розлади (45,8%, 33,8%, 33,3%, 37,7% відповідно) без достовірної різниці між групами.

У показниках гемограми тенденція до вірогідності різниці між I та Ia групами спостерігалась виключно за вмістом еритроцитів:  $4,6 (4,1-5,2) \times 10^{12}/л$  проти  $4,3 (3,7-4,6) \times 10^{12}/л$  ( $p=0,062$ ), який, однак, не виходив за межі референтних значень. Деяко перевищували верхню межу норми (ВМН) у всіх групах хворих тільки середні показники відносного вмісту лімфоцитів – 41,9 (30,7-43,2), 38,7 (32,5-44,9), 40,6 (33,0-47,0) та 39,0 (29,1-43,5)% відповідно. В ході індивідуального аналізу частоти реєстрації гематологічних змін встановлено, що у пацієнтів II групи прискорення ШЗЕ виявлялося у 2,2 разу частіше, ніж у III (48,1% і 22,1% відповідно,  $p=0,014$ ). Всі інші показники не мали статистично значимих відмінностей.

Серед біохімічних показників крові у пацієнтів всіх груп виявлено перевищення ВМН за деякими показниками, зокрема АЛТ, АСТ, ГГТП, що

відображає типовий перебіг ХГС. Статистично достовірна різниця між групами спостерігалась лише в рівні ЛДГ, який виявився вищим у хворих II групи – 210,0 (170,0-290,0) Од/л, у Іа – 174,0 (127,0-220,0) Од/л ( $p=0,020$ ), однак без перевищення ВМН. Під час індивідуального аналізу частоти реєстрації змін біохімічного аналізу встановлено, що у пацієнтів II групи у 5,3 разу рідше, ніж у Іа, реєстрували підвищення рівня АЛТ $>3$  ВМН та у 1,7 разу частіше – гіпербілірубінемію, що мало тенденцію до вірогідності різниці ( $p=0,064$  та  $p=0,092$  відповідно). За іншими параметрами відмінностей не виявлено.

Привертало увагу, що серед пацієнтів усіх груп, як при первинному обстеженні під час встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції, так і на час проведеного дослідження, рівень CD4 лімфоцитів виявлявся нижчим за нижню межу норми. Більш глибокий ступінь імунодепресії реєструвався у пацієнтів із нормальним генотипом гена TLR4 (Іа) – 211,0 (85,0-371,0) кл/мкл, що мало тенденцію до вірогідності різниці з аналогічним показником у I – 310,5 (149,0-464,2) кл/мкл ( $p=0,088$ ).

За стадіями ФП у I і Іа групах переважала частка хворих із F<sub>2</sub> (50,0% і 40,0% відповідно). Пацієнти зі стадіями ФП F<sub>0</sub>, F<sub>1</sub>, F<sub>3</sub> та F<sub>4</sub> реєструвалися в цих групах практично з однаковою частотою. Іншим виявився аналогічний розподіл пацієнтів у групах II та Іа. Так, у II виявлено достовірне переважання частки пацієнтів із ФП F<sub>0</sub> (18,5%) та F<sub>1</sub> (25,9%), що виявилось у 2,3 ( $p=0,005$ ) та 1,6 разу ( $p=0,045$ ) частішим, ніж у Іа. Загальна кількість пацієнтів із ФП F<sub>2</sub>-F<sub>4</sub> в II групі склала 35,5% проти 76,7% – у Іа ( $p=0,001$ ).

**Висновки.** Аналіз клініко-лабораторних характеристик ХГС у ВІЛ-інфікованих залежно від наявності поліморфних алелей 299Gly гена TLR4 та 11Leu гена TLR7 виявив схожість клінічної картини за виключенням частішої реєстрації серед носіїв алелі 11Leu TLR7 прискорення ШЗЕ ( $p=0,014$ ), а також меншої частки пацієнтів із ФП F<sub>2</sub>-F<sub>4</sub> ( $p=0,001$ ), що свідчить про протекторну роль даної алелі щодо ускладненого перебігу ХГС та швидкого прогресування ФП у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.