

УДК: 616.36-002-056.7

Сизова Л.М.

## ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ХВОРИХ ІЗ ПОЛІМОРФІЗМОМ ASP299GLY ГЕНУ TLR4 ТА GLN11LEU ГЕНУ TLR7

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Метою дослідження був аналіз клініко-лабораторних характеристик хронічного гепатиту С (ХГС) у хворих із поліморфізмом Asp299Gly гену TLR4 та Gln11Leu гену TLR7. Для досягнення поставленої мети проведено поперечне когортне дослідження, в яке було включено 125 хворих на ХГС. В ході проведеного дослідження виявлено переважання жінок серед хворих на ХГС із «мутантними» генотипами гену TLR7 порівняно з носіями «дикого» генотипу цього гену – 56,5% проти 34,3% відповідно ( $\chi^2=3,91$ ,  $p=0,048$ ). Встановлено, що клініко-лабораторні характеристики ХГС у хворих із поліморфізмом Asp299Gly гену TLR4 та Gln11Leu гену TLR7 є типовими для цього захворювання за винятком деяких особливостей: серед носіїв генотипу Asp299Gly гену TLR4 рідше реєструються прояви астено-невротичного синдрому ( $p=0,039$ ;  $r_s=-0,203$ ,  $p=0,023$ ), визначаються вищими показники швидкості зсідання еритроцитів ( $p=0,025$ ) та  $\gamma$ -глутамілтранспептидази ( $p=0,017$ ); серед носіїв генотипів Gln11Leu+Leu11Leu гену TLR7 рідше реєструються прояви астено-невротичного синдрому ( $p=0,022$ ;  $r_s=-0,224$ ,  $p=0,012$ ), частіше – еритропенія ( $p=0,043$ ;  $r_s=0,219$ ,  $p=0,014$ ), визначаються нижчими показники загального білірубіну ( $p=0,039$ ) та швидкості прогресування фіброзу печінки ( $p=0,025$ ).

Ключові слова: хронічний гепатит С, поліморфізм, генотип, ген TLR4, ген TLR7.

На сьогоднішній день не викликає сумніву актуальність поглибленого вивчення хронічного гепатиту С (ХГС), що пов'язано з його високою питомою вагою у структурі хронічних захворювань печінки – в світі нараховується 130-150 млн., хворих ХГС, щорічно від асоційованих з ним захворювань печінки помирає близько 700 тис., осіб (WHO, 2016) і в найближчі 20 років прогнозується подальше збільшення смертності [13].

В світі активно обговорюється вплив факторів вродженого та адаптивного імунітету на перебіг та наслідки інфекційного процесу. Відомо, що в основі схильності до хронічних чи агресивних форм захворювань визначна роль належить генетичному фону [2-3]. З точки зору вивчення ХГС особливий інтерес представляють гени TLR4 і TLR7. Структурні та неструктурні білки вірусу гепатиту С (ВГС) є лігандами для TLR4, одноланцюгова вірусна РНК – для TLR7, тобто саме ці гени запускають імунні механізми вродженого імунітету при взаємодії із збудником хвороби [2,10-11]. Дані щодо впливу поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 та Gln11Leu гену TLR7 на клініко-лабораторні характеристики хворих на ХГС неоднозначні [1-2,4-9,12,14-15,17], інформація щодо їхнього комплексного вивчення – відсутня, що обумовлює актуальність проведення дослідження в цьому напрямку.

### Мета дослідження

Проаналізувати клініко-лабораторні характеристики ХГС у хворих із поліморфізмом Asp299Gly гену TLR4 та Gln11Leu гену TLR7.

### Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети проведено поперечне когортне дослідження, в яке було включено 125 хворих на ХГС: жінок – 48 (38,4%),

чоловіків – 77 (61,6%) віком від 20 до 63 років (середній –  $40,78\pm 0,86$ ). 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 IgM та IgG, анти-ВГС core та анти-NS<sub>3</sub>, анти-NS<sub>4</sub>, анти-NS<sub>5</sub>) методом імуноферментного аналізу (ІФА) з обов'язковим виявленням РНК ВГС у сироватці крові методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу із визначенням генотипу та вірусного навантаження (ВН). Високим вважали  $VH>4\times 10^5$  МО/мл. Якісне і кількісне визначення РНК ВГС, а також генотипування ВГС проводилося на аналізаторі TaqMan-48 (Roche Diagnostics, Швейцарія) за допомогою тест – системи Roche Diagnostics (Швейцарія). Для виключення інфікування іншими гепатотропними вірусами та ВІЛ у сироватці крові всіх хворих досліджували HBsAg, анти-HBcor (сумарні), анти-HDV, анти-HIV методом ІФА.

Поліморфну ділянку Asp299Gly гену TLR4 генотипували методом ПЛР з використанням олігонуклеотидних праймерів, ампліфікація проведена на ампліфікаторі «Терцик» (ООО «НПО ДНК-Технологія», Росія), Gln11Leu гену TLR7 – ПЛР в режимі реального часу з використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів, ампліфікатор «ДТ Лайт» (ООО «НПО ДНК-Технологія», Росія). Враховуючи низьку частоту гомозигот за «мутантним» алелем гену TLR7, в ході дослідження частоту генотипу Gln11Leu поєднували з Leu11Leu і порівнювали з Gln11Gln. Залежно від наявності поліморфізмів досліджуваних генів виділено 4 групи хворих:

– I – із поліморфнозміненим генотипом гену TLR4 (Asp299Gly) – 19 (чоловіків – 13, жінок – 6) віком від 26 до 57 років (середній –  $41,84\pm 2,03$ );

– Ia – із нормальним генотипом гену TLR4 (Asp299Asp) – 106 (чоловіків – 64, жінок – 42) віком від 20 до 63 років (середній – 40,59±0,95);

– II – із поліморфнозміненими генотипами гену TLR7 (Gln11Leu+Leu11Leu) – 23 (чоловіків – 10, жінок – 13) віком від 24 до 59 років (середній – 42,13±1,82);

– IIa – із нормальним генотипом гену TLR7 (Gln11Gln) – 102 (чоловіків – 67, жінок – 35) віком від 20 до 63 років (середній – 40,48±0,97).

Програма обстеження пацієнтів включала оцінку скарг, анамнестичних даних, фізикальне обстеження, загальноклінічне дослідження периферичної крові, визначення біохімічних показників сироватки крові, які характеризують функціональний стан печінки, стадії ФП за METAVIR. Синдром цитолізу оцінювали визначенням активності аланін-амінотрансферази (АЛТ), аспартат-амінотрансферази (АСТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), синдром холестазу – вмісту загального білірубину (ЗБ) та його прямої (ПБ) і непрямої (НБ) фракцій, лужної фосфатази (ЛФ) та у-глутамілтранспептидази (ГГТП), синдром печінково-клітинної недостатності – за вмістом загального білку та альбуміну. Біохімічні дослідження, які включали, окрім вищенаведених показників, холестерин (ХС) і тригліцериди (ТГ), виконані на автоматичному біохімічному аналізаторі GBG STAT FAX-1904 (Японія) реактивами компанії Human (Германія).

Тривалість інфікування ВГС встановлювали за результатами аналізу анамнестичних даних (вказівки на перенесену жовтяничну форму гострого гепатиту С, трансфузія крові та її компонентів до введення обов'язкового скринінгу донорів, системне споживання ін'єкційних наркотиків), при відсутності в анамнезі даних фактів – на основі клінічних та лабораторних даних (перше виявлення антитіл до ВГС, підвищення рівня печінкових трансаміназ, наведених в амбулаторних картах).

Стадію ФП 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).

Швидкість прогресування фіброзу (ШПФ) обчислювали за формулою Т. Роупард [16], шляхом ділення стадії ФП за METAVIR на час, за який вона сформувалася та вимірювали в одиницях на рік (од/рік): ШПФ [од/рік]=F/T, де F – стадія ФП за шкалою METAVIR (од. фіброзу); T – тривалість інфікування (роки).

Статистична обробка результатів дослідження проведена за допомогою програми «SPSS 17.0». Перевірку нормальності розподілу проводили за критерієм Колмогорова-Смірнова. При нормальному розподілі даних для визначення центральної тенденції використовували середнє значення (M) і стандартну похибку середнього

значення (m) для точності оцінки середньої. При ненормальному розподілі центральну тенденцію визначали за допомогою медіани (Me) та верхніх і нижніх квантилів (інтерквартильний розмах, Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>). В 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 – за допомогою точного тесту Фішера та критерію  $\chi^2$  залежно від передумов аналізу. Кількісну оцінку зв'язку між двома рядками бінарних ознак проводили за допомогою коефіцієнту рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ), який є нечутливим до типу розподілу даних. Відмінності вважали вірогідними для всіх видів аналізу при ймовірності помилки  $p < 0,05$ , при  $p$  в інтервалі від 0,05 до  $\leq 0,1$  відзначали тенденцію до відмінності.

### Результати дослідження

В ході проведеного дослідження встановлено, що у хворих із поліморфізмом Asp299Gly гену TLR4 та Gln11Leu гену TLR7 мають місце деякі відмінності за клініко-лабораторними характеристиками, порівняно з носіями нормальних генотипів цих генів.

Так, аналіз розподілу хворих за віком та статтю, залежно від наявності поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 і Gln11Leu гену TLR7 показав, що за віком групи були рівноцінними з переважанням хворих молодого та середнього віку (I група – 100,0%, Ia – 92,4%, II – 95,7%, IIa – 93,1%), чоловіки переважали у I (68,4%), Ia (60,4%) та IIa (65,7%) групах, а у II групі жінок виявилось в 1,3 разу більше, ніж чоловіків (56,5% проти 43,5%). При порівнянні II і IIa груп за гендерною ознакою визначено достовірне переважання жінок у II – 13 (56,5%) з 23, проти 35 (34,3%) з 102 – у IIa ( $\chi^2=3,91$ ,  $p=0,048$ ). Оцінка розподілу за генотипами ВГС показала, що серед хворих всіх груп переважав 1 генотип ВГС, що відображає загальну тенденцію по регіону: в I – 1 генотип визначався у 14 (73,7%), 2 і 3 – у 5 (26,3%), в Ia – у 67 (63,2%) і 39 (36,8%), в II – у 15 (65,2%) і 8 (34,8%), в IIa – 66 (64,7%) і 36 (35,3%) відповідно. За рівнем ВН сформовані групи також були рівноцінними. В I групі високий рівень ВН реєструвався у 9 (47,4%) обстежених, низький – у 10 (52,6%), в Ia – у 49 (46,2%) і 57 (53,8%), в II – у 11 (47,8%) і 12 (52,2%), в IIa – у 47 (46,1%) і 55 (53,9%) відповідно.

У ході аналізу клінічних характеристик встановлено, що провідними суб'єктивними проявами ХГС у всіх хворих були ознаки астено-невротичного синдрому (73,7%, 91,5%, 73,9%, 91,2% відповідно групам) із достовірним переважанням у Ia та IIa ( $p=0,039$  та  $p=0,022$  відповідно), що підтверджувалось кореляційним аналізом ( $r_s = -0,203$ ,  $p=0,023$  та  $r_s = -0,224$ ,  $p=0,012$  відповідно). На загальну слабкість також частіше скаржились хворі Ia та IIa груп – 87,7% та 88,2%

проти 68,4% та 69,6% – в I і II ( $p=0,042$  та  $p=0,047$  відповідно), із достовірним зворотнім кореляційним зв'язком ( $r_s = -0,193$ ,  $p=0,031$  та  $r_s = -0,202$ ,  $p=0,012$  відповідно). Із високою частотою в усіх групах визначалися прояви абдомінально-больового (63,2%, 71,7%, 65,2%, 71,6% відповідно групам) та диспепсичного синдромів (47,4%, 57,5%, 65,2%, 53,9% відповідно групам) без статистично значимих відмінностей. У переважній більшості хворих реєструвалася гепатомегалія: I група – 94,7%, Ia – 90,6%, II – 87,0%, IIa – 92,2%. Інші симптоми спостерігалися рідше, різниці в їхній частоті виявлено не було.

Таким чином, клінічна картина ХГС у хворих

із поліморфізмом Asp299Gly гену TLR4 та Gln11Leu гену TLR7 та нормальними генотипами цих генів була типовою і не мала істотних відмінностей, окрім більш низької частоти астено-невротичного синдрому та загальної слабкості, як одного з його проявів у хворих із «мутантними» генотипами обох досліджуваних генів.

У подальшому був проведений аналіз лабораторних показників обстежених нами хворих, який не виявив принципових відмінностей між групами порівняння.

Показники гемограми залежно від наявності поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 наведені в табл. 1.

Таблиця 1.  
Показники гемограми у хворих на ХГС залежно від наявності поліморфізму Asp299Gly гену TLR4

Гематологічні показники	Групи		p
	I, (n=19)	Ia, (n=106)	
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$ , Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	4,3 (4,1-4,5)	4,4 (4,2-4,5)	0,502
Гемоглобін, г/л, M $\pm$ m	135,58 $\pm$ 2,58	137,42 $\pm$ 1,33	0,538
Лейкоцити, $\times 10^9/л$ , Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	4,8 (4,6-6,6)	4,8 (4,0-6,2)	0,310
П/я нейтрофіли, %, Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	3,0 (1,0-5,0)	3,0 (1,7-5,0)	0,737
Лімфоцити, %, M $\pm$ m	32,63 $\pm$ 1,69	32,57 $\pm$ 0,85	0,978
Моноцити, %, M $\pm$ m	6,38 $\pm$ 0,97	6,19 $\pm$ 0,29	0,812
Тромбоцити, $\times 10^9/л$ , M $\pm$ m	173,89 $\pm$ 8,59	163,67 $\pm$ 4,20	0,336
ШЗЕ, мм/год, Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	10,0 (5,0-13,0)	5,0 (3,0-10,0)	0,025

Примітка: p – рівень значимості отриманий з використанням критеріїв Ст'юдента та Манна-Уїтні залежно від передумов.

Як видно з даних табл. 1., за показниками гемограми достовірна різниця між I та Ia групами спостерігалась виключно за показником ШЗЕ: (10,0 (5,0-13,0) мм/год проти 5,0 (3,0-10,0) мм/год ( $p=0,025$ ). Інші показники статистично не відрізнялись. Середній показник рівня тромбоцитів був нижчим за нормальний в обох групах 173,89 $\pm$ 8,59 $\times 10^9/л$  та 163,67 $\pm$ 4,20 $\times 10^9/л$  відповідно, всі інші показники не перевищували межі референсних значень та не мали статистично значимих відмінностей. В результаті індивідуального аналізу частоти реєстрації відхилень гематологічних показників обстежених з полімор-

фізмом Asp299Gly та нормальним генотипом гену TLR4 з'ясувалося, що найбільш характерними змінами в гемограмі у обстежених нами хворих I та Ia груп виявилися: тромбоцитопенія (52,6% та 65,1% відповідно), зниження рівня гемоглобіну (15,8% та 14,2% відповідно), лімфоцитоз (15,8% та 26,4% відповідно), лейкопенія (10,5% та 17,0% відповідно), інші гематологічні зміни реєструвались рідше без статистичної різниці.

Показники гемограми залежно від наявності поліморфізму Gln11Leu гену TLR7 наведені у табл. 2.

Таблиця 2.  
Показники гемограми у хворих на ХГС залежно від наявності поліморфізму Gln11Leu гену TLR7

Гематологічні показники	Групи		p
	II, (n=23)	IIa, (n=102)	
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$ , Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	4,3 (4,0-4,5)	4,4 (4,2-4,5)	0,325
Гемоглобін, г/л, M $\pm$ m	132,57 $\pm$ 2,75	138,17 $\pm$ 1,31	0,069
Лейкоцити, $\times 10^9/л$ , M $\pm$ m	5,57 $\pm$ 0,32	5,15 $\pm$ 0,15	0,240
П/я нейтрофіли, %, Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	2,0 (1,0-5,0)	3,0 (1,7-5,0)	0,611
Лімфоцити, %, M $\pm$ m	34,97 $\pm$ 1,74	32,04 $\pm$ 0,85	0,140
Моноцити, %, M $\pm$ m	6,04 $\pm$ 0,61	6,26 $\pm$ 0,32	0,774
Тромбоцити, $\times 10^9/л$ , M $\pm$ m	168,04 $\pm$ 10,19	164,59 $\pm$ 4,07	0,726
ШЗЕ, мм/год, Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	6,0 (4,0-8,0)	6,0 (3,0-10,0)	0,684

Примітка: p – рівень значимості отриманий з використанням критеріїв Ст'юдента та Манна-Уїтні залежно від передумов

Як видно з даних табл.2, тенденція до достовірності різниці між II та IIa групами зіставлення спостерігалась виключно у рівні гемоглобіну – 132,57 $\pm$ 2,75 г/л та 138,17 $\pm$ 1,31 г/л ( $p=0,069$ ). За іншими показниками статистично значимих відмінностей не виявлено. Середній показник вмісту тромбоцитів як у групі II, так і в IIa був нижчим за референсні значення (168,04 $\pm$ 10,19 $\times 10^9/л$  та 164,59 $\pm$ 4,07 $\times 10^9/л$  відповідно), всі інші показники були в їхніх межах та не мали статистично зна-

чимих відмінностей. Індивідуальний аналіз частоти реєстрації гематологічних змін у хворих на ХГС залежно від наявності поліморфізму Gln11Leu гену TLR7 показав, що у хворих II групи еритропенія спостерігалась у 13,0%, що виявилось в 6,7 разу частіше, ніж в IIa – 1,9% ( $p=0,043$ ) із прямим достовірним кореляційним зв'язком ( $r_s=0,219$ ,  $p=0,014$ ), частота реєстрації зниженого рівня гемоглобіну в II групі також, із тенденцією до вірогідності, в 2,2 разу перевищу-

вала аналогічний показник Іа – 26,1% проти 11,8% відповідно ( $p=0,099$ ). Найбільш характерними змінами в гемограмі у обстежених нами хворих ІІ та Іа груп виявилися тромбоцитопенія (65,2% та 62,7% відповідно), лімфоцитоз (30,4% та 23,5% відповідно), лейкопенія (13,0% та 16,7% відповідно).

Для оцінки функціонального стану печінки залежно від наявності поліморфізму гену Asp299Gly TLR4 проаналізували біохімічні показники (табл.3.). Виявилось, що у більшості хворих зміни біохімічних показників характеризувалися типовими для ХГС синдромами: цитолітичним і холестатичним.

Таблиця 3.  
Основні біохімічні показники сироватки крові у хворих на ХГС залежно від наявності поліморфізму Asp299Gly гену TLR4

Біохімічні показники	Групи		p
	I, (n=19)	Ia, (n=106)	
АЛТ, Од/л, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	82,0 (44,2-160,0)	88,5 (53,0-151,2)	0,951
АСТ, Од/л, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	64,1 (38,7-100,0)	53,5 (39,7-87,0)	0,698
ГГТП, Од/л, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	77,0 (33,0-150,0)	45,5 (27,7-73,7)	0,017
ЛДГ, Од/л, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	290,0 (200,0-378,6)	282,0 (200,0-351,0)	0,948
ЗБ, мкмоль/л, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	14,0 (11,2-25,0)	17,8 (12,9-21,2)	0,447
ПБ, мкмоль/л, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	5,8 (3,0-8,0)	4,9 (3,9-6,7)	0,788
НБ, мкмоль/л, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	9,3 (7,0-17,0)	11,7 (9,0-15,0)	0,295
ЛФ, Од/л, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	101,9 (84,0-183,0)	120,0 (99,0-170,0)	0,934
ТГ, г/л, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	1,0 (0,8-1,4)	1,0 (0,7-1,2)	0,255
ХС, ммоль/л, M±m	4,37±1,19	4,65±0,09	0,251
Загальний білок, г/л, M±m	77,66±1,32	75,55±0,54	0,135
Альбумін, г/л, M±m	43,15±1,88	41,43±0,52	0,242

Примітка: p – рівень значимості отриманий із використанням критеріїв Ст'юдента та Манна-Уїтні залежно від передумов.

Як видно з табл. 3., статистично достовірною різницею між групами спостерігалась виключно у рівні ГГТП: 77,0 (33,0-150,0) Од/л – у І проти 45,5 (27,7-73,7) Од/л – у Іа ( $p=0,017$ ). Дані індивідуального аналізу показали, що найбільш характерними змінами біохімічних показників у хворих І та Іа груп були підвищення рівня АЛТ (84,2% і 84,0% відповідно), переважно мінімальна актив-

ність цитолізу (57,9% і 50,9% відповідно), АСТ (78,9% і 78,3% відповідно), ГГТП (68,4% і 47,2% відповідно), ЗБ (36,8% і 23,6% відповідно), без статистично значимих розбіжностей.

Результати порівняльного аналізу біохімічних показників сироватки крові залежно від наявності поліморфізму Gln11Leu гену TLR7 наведені в табл. 4.

Таблиця 4.  
Основні біохімічні показники сироватки крові у хворих на ХГС залежно від наявності поліморфізму Gln11Leu гену TLR7

Біохімічні показники	Групи		p
	II, (n=23)	Ia, (n=102)	
АЛТ, Од/л, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	82,0 (50,0-145,1)	88,5 (54,0-152,2)	0,765
АСТ, Од/л, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	50,9 (41,0-86,0)	54,0 (39,0-93,5)	0,851
ГГТП, Од/л, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	46,0 (27,0-73,0)	50,0 (30,0-93,8)	0,493
ЛДГ, Од/л, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	292,0 (210,0-354,0)	281,0 (200,0-360,5)	0,837
ЗБ, мкмоль/л, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	13,4 (11,7-20,0)	18,0 (13,0-22,0)	0,039
ПБ, мкмоль/л, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	4,0 (3,0-5,6)	5,0 (4,0-7,1)	0,057
НБ, мкмоль/л, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	9,0 (7,8-15,0)	12,0 (9,2-15,7)	0,060
ЛФ, Од/л, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	151,0 (96,0-202,0)	116,5 (95,0-163,5)	0,147
ТГ, г/л, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	0,9 (0,8-1,4)	1,0 (0,75-1,2)	0,944
ХС, ммоль/л, M±m	4,79±0,27	4,56±0,08	0,302
Загальний білок, г/л, M±m	76,78±1,30	75,66±0,54	0,396
Альбумін, г/л, M±m	43,46±1,65	41,29±0,52	0,111

Примітка. p – рівень значимості отриманий із використанням критеріїв Ст'юдента та Манна-Уїтні залежно від передумов.

Згідно даних табл. 4., при порівнянні біохімічних показників хворих ІІ і Іа груп виявлено достовірну розбіжність у показниках ЗБ – 13,4 (11,7-20,0) мкмоль/л в ІІ, проти 18,0 (13,0-22,0) мкмоль/л в Іа ( $p=0,039$ ), тенденцію до достовірності за рівнями ПБ і НБ – 4,0 (3,0-5,6) мкмоль/л проти 5,0 (4,0-7,1) мкмоль/л ( $p=0,057$ ) та 9,0 (7,8-15,0) мкмоль/л проти 12,0 (9,2-15,7) мкмоль/л ( $p=0,060$ ) відповідно. Інші показники не мали статистично значимих відмінностей. За даними індивідуального аналізу, найбільш характерними змінами біохімічних показників у хворих ІІ та Іа груп, були підвищення рівнів АЛТ (87,0% і 83,3% відповідно), з переважно мінімальною активністю цитолізу (52,2% і 52,0% відповідно), АСТ

(87,0% і 76,5% відповідно), ГГТП (47,8% і 51,0% відповідно), ЗБ (17,4% і 27,5% відповідно) без статистично значимих відмінностей між групами.

У подальшому були оцінені фібротичні зміни печінки в обстежених хворих на ХГС. За даними проведеного індивідуального аналізу, статистично значимої різниці в частоті виявлення різних стадій ФП за METAVIR у групах порівняння не було (табл.5).

Таблиця 5  
Стадії фіброзу печінки за METAVIR у хворих на ХГС залежно від наявності поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 та Gln11Leu гену TLR7, абс. (%)

Стадія ФП	Групи хворих				p
	I, (n=19)	Ia, (n=106)	II, (n=23)	Ila, (n=102)	
F <sub>0</sub>	3 (15,8)	26 (24,5)	6 (26,1)	23 (22,5)	p <sub>1</sub> =0,559; p <sub>2</sub> =0,786
F <sub>1</sub>	6 (31,6)	21 (19,8)	5 (21,7)	22 (21,6)	p <sub>1</sub> =0,243; p <sub>2</sub> =1,0
F <sub>2</sub>	2 (10,5)	18 (17,0)	3 (13,0)	17 (16,7)	p <sub>1</sub> =0,736; p <sub>2</sub> =1,0
F <sub>3</sub>	2 (10,5)	17 (16,0)	4 (17,4)	15 (14,7)	p <sub>1</sub> =0,735; p <sub>2</sub> =0,751
F <sub>4</sub>	6 (31,6)	24 (22,6)	5 (21,7)	25 (24,5)	p <sub>1</sub> =0,394; p <sub>2</sub> =1,0

Примітка: p – рівень значимості отриманий з використанням точного тесту Фішера, p<sub>1</sub> – різниця між I та Ia групами, p<sub>2</sub> – різниця між II та Ila групами.

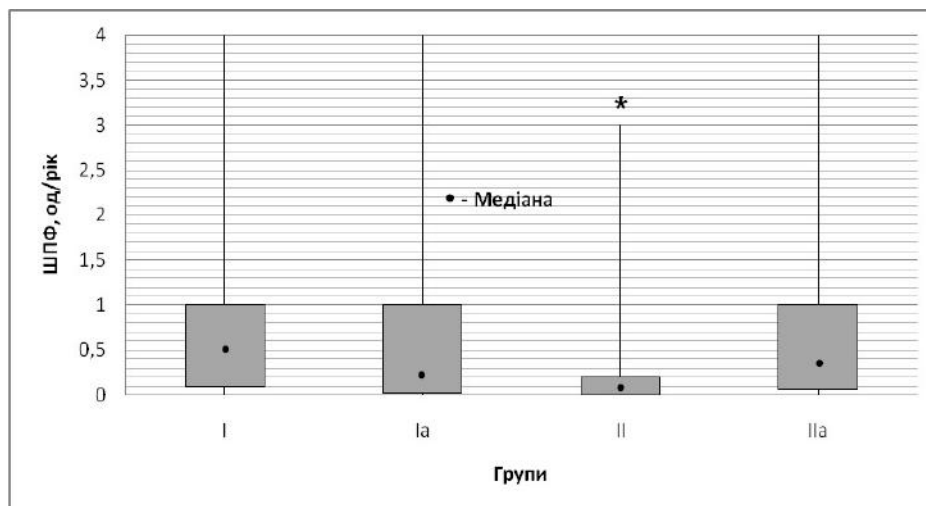


Рис. 1. Швидкість прогресування фіброзу печінки залежно від наявності поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 та Gln11Leu гену TLR7

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

Однак при порівнянні значень ШПФ, розрахованої у 125 хворих на ХГС, встановлені статистично достовірні розбіжності за даним показником у хворих II і Ila груп (рис. 1).

Так, Me ШПФ у I групі склала 0,500 (0,100-1,000) од/рік, в Ia – 0,200 (0,019-1,000) од/рік (p=0,413), у II групі – 0,100 (0,000-0,200) од/рік, у Ila – 0,333 (0,065-1,000) од/рік (p=0,025), тобто у хворих із нормальним генотипом Gln11Gln гену TLR7 ШПФ виявилась вищою, порівняно з носіями поліморфнозмінених Gln11Leu+Leu11Leu.

Таким чином, аналіз клініко-лабораторних характеристик ХГС залежно від наявності поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 та Gln11Leu гену TLR7 показав типовість їхніх змін для даного захворювання у хворих як з «дикими», так і з «мутантними» генотипами досліджуваних генів при достовірно вищій ШПФ у носіїв нормального генотипу гену TLR7.

### Висновки

1. Виявлено переважання жінок серед хворих на ХГС із «мутантними» генотипами гену TLR7 порівняно з носіями «дикого» генотипу цього гену – 56,5% проти 34,3% відповідно ( $\chi^2=3,91$ , p=0,048).

2. Встановлено, що клініко-лабораторні характеристики ХГС у хворих із поліморфізмом

Asp299Gly гену TLR4 та Gln11Leu гену TLR7 є типовими для цього захворювання за винятком деяких особливостей:

– серед носіїв генотипу Asp299Gly гену TLR4 рідше реєструються прояви астено-невротичного синдрому (p=0,039; r<sub>S</sub>= -0,203, p=0,023), вищими визначаються показники ШЗЕ (p=0,025) та ГГТП (p=0,017);

– серед носіїв генотипів Gln11Leu+Leu11Leu гену TLR7 рідше реєструються прояви астено-невротичного синдрому (p=0,022; r<sub>S</sub>= -0,224, p=0,012), частіше – еритропенія (p=0,043; r<sub>S</sub>=0,219, p=0,014), нижчими визначаються показники ЗБ (p=0,039) та ШПФ (p=0,025).

### Література

1. Дубинская Г. М. Взаимосвязь полиморфизма гена рецептора TLR4 с тяжестью течения и эффективностью лечения хронического гепатита С / Г.М. Дубинская, Т.С. Кириченко, Т.И. Коваль // Материалы XVII ежегодного Российского Конгресса "Гепатология сегодня". – Москва. – 2012. – С.18
2. Ковальчук Л. В. 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.
3. Цыган В. Н. Генетический полиморфизм иммунной сигнальной системы / В.Н. Цыган, А.М. Иванов, Т.А. Камилова, Е.А. [и др.] // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 3. – № 2. – С. 21-27
4. Al-Qahtani A.A. Toll-like receptor 4 polymorphism with hepatitis C virus infection in Saudi Arabian patients [Electronic resource] / A.A. Al-Qahtani, M.R. Al-Anazi, F. Al-Zoghaibi [et al.] // BioMed Research International. – 2014, Article ID 357062, 9 pages. – Access mode: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/357062/>

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).
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. – Access mode: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2015/150673/>
7. Emonts M. Polymorphisms in immune response genes in infectious diseases and autoimmune diseases / M. Emonts. – 2008. – 372 p.
8. Guamer-Argente C. Toll-like receptor 4 D299G polymorphism and their incidence of infections in cirrhotic patients / C. Guamer-Argente, E. Sanchez, S. Vidal [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 31. – P. 1192–1199.
9. Guo J. Functional linkage of cirrhosis-predictive single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptor 4 to hepatic stellate cell responses / J. Guo, J. Loke, F. Zheng [et al.] // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 49 (3). – P. 960–968.
10. 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
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 / Y. Li, M. Chang, O. Abar [et al.] // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol.51 (4). – P.750–757.
13. Messina J.P. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes / J.P. Messina, I. Humphreys, A. Flaxman [et al.] // *Hepatology.* – 2015. – Vol.61 (1). – P.77–87.
14. Nieto J. C. Cytokine production in patients with cirrhosis and TLR4 polymorphisms / J.C. Nieto, E. Sánchez, E. Román [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20 (46). – P. 17516–17524.
15. Peric M. Polymorphisms of Toll-like receptors 2 and 4 in chronically infected hepatitis C patients from north-east Croatia / M. Peric, Z. Bosnjak, B. Sarkanj [et al.] // *Arch Virol.* – 2015. – Vol. 160. – P. 297–304.
16. 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
17. 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

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ASP299GLY ГЕНА TLR4 И GLN11LEU ГЕНА TLR7

Сизова Л.М.

Ключевые слова: хронический гепатит С, полиморфизм, генотип, ген TLR4, ген TLR7.

Целью исследования был анализ клинико-лабораторных характеристик хронического гепатита С (ХГС) у больных с полиморфизмом Asp299Gly гена TLR4 и Gln11Leu гена TLR7. Для достижения поставленной цели проведено поперечное когортное исследование, в которое были включены 125 больных ХГС. В ходе проведенного исследования выявлено преобладание женщин среди больных ХГС с «мутантными» генотипами гена TLR7 по сравнению с носителями «дикого» генотипа этого гена – 56,5% против 34,3% соответственно ( $\chi^2=3,91$ ,  $p=0,048$ ). Установлено, что клинико-лабораторные характеристики ХГС у больных с полиморфизмом Asp299Gly гена TLR4 и Gln11Leu гена TLR7 являются типичными для этого заболевания за исключением некоторых особенностей: среди носителей генотипа Asp299Gly гена TLR4 реже регистрируются проявления астено-невротического синдрома ( $p=0,039$ ;  $r_s=-0,203$ ,  $p=0,023$ ), определяются более высокие показатели скорости оседания эритроцитов ( $p=0,025$ ) и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы ( $p=0,017$ ); среди носителей генотипов Gln11Leu+Leu11Leu гена TLR7 реже регистрируются проявления астено-невротического синдрома ( $p=0,022$ ;  $r_s=-0,224$ ,  $p=0,012$ ), чаще – эритропения ( $p=0,043$ ;  $r_s=0,219$ ,  $p=0,014$ ), определяются более низкие показатели общего билирубина ( $p=0,039$ ) и скорости прогрессирования фиброза печени ( $p=0,025$ ).

### Summary

PECULIARITIES OF CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF CHRONIC HEPATITIS C IN PATIENTS WITH POLYMORPHISM ASP299GLY OF TLR4 GENE AND GLN11LEU OF TLR7 GENE

Sizova L.M.

Key words: chronic hepatitis C, genotype, gene TLR4, gene TLR7.

The aim of the study was to analyze the clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis C (CHC) in patients with polymorphism Asp299Gly of TLR4 gene and Gln11Leu of TLR7 gene. To achieve this goal a cross-sectional cohort study of 125 patients with CHC was carried out. In the course of the study we revealed the predominance of women among CHC patients with "mutant" genotypes TLR7 gene compared with the carriers of "wild" of the genotype of this gene – 56.5% against 34.3%, respectively ( $\chi^2=3.91$ ,  $p=0.048$ ). It was also found out that the clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis C in patients with polymorphisms Asp299Gly of TLR4 gene and Gln11Leu TLR4 gene were typical for this disease except for certain features: among carriers of the genotype Asp299Gly of TLR4 gene the manifestations of asthenic-neurotic syndrome ( $p=0.039$ ;  $r_s=-0.203$ ,  $p=0.023$ ) were rarely recorded, higher values of erythrocyte sedimentation rate ( $p=0.025$ ) and  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $p=0.017$ ) were fixed; among carriers of genotypes Gln11Leu+Leu11Leu of TLR7 gene the manifestations of asthenic-neurotic syndrome ( $p=0.022$ ;  $r_s=-0.224$ ,  $p=0.012$ ) were rarely recorded, while erythropenia ( $p=0,043$ ;  $r_s=0.219$ ,  $p=0.014$ ) is registered more often, lower total bilirubin ( $p=0.039$ ) and rate of liver fibrosis progression ( $p=0.025$ ) were lowered.