

УДК: 616.36-002:616.9-575.91-(575,1)

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ В УЗБЕКИСТАНЕ

С.Б. АЗИМОВА

НИИ Гематологии и Переливания крови, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ЎЗБЕКИСТОНДА СРУНКАЛИ HCV-ИНФЕКЦИЯСИНИНГ МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК МАРКЕРЛАРИ ВА КЛИНИК КЕЧИШИНИНГ ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ

С.Б. АЗИМОВА

Гематология ва Қон қуйиш илмий текшириш институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент

MOLECULAR-GENETIC MARKERS AND FEATURES OF THE COURSE OF CHRONIC HCV INFECTION IN UZBEKISTAN

S.B. AZIMOVA

Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Republic of Uzbekistan, Tashkent

Сурункали гепатит С ва жигар циррози бўлган беморларда TNF-α ва CTLA-4 генларининг генотипик турларини қиёсий таҳлил қилиш ва уларнинг касаллик кечишига таъсирини ўрганиш тадқиқотнинг мақсади бўлди. TNF-α гени генотипларининг касаллик кечишига таъсирини ўрганиш мақсадида ўтказилган таҳлил шуни кўрсатдики, G/A+A/A генотипларини биргаликда таъинлашда сурункали вирусли гепатит С ривожланиш хавфи юқори бўлади, яъни ўрта ва юқори фаолликда кечиши мумкин. Олинган маълумотлар қўйидагиларни кўрсатади, «G» аллель таъинлашда ва CTLA-4 генларининг A49G полиморфизми A/G+G/G генотиплари қўшма бўлганда сурункали вирусли гепатит С ривожланиш хавфи нафақат камаяди, балки яллиғланиш интенсивлиги камайиб жигарда бириктирувчи тўқима ўсиши камаяди касаллик кечиши яхшиланади.

Калит сўзлар: гепатит С, ген полиморфизми.

The aim of the study was a comparative analysis of the genotypic variants of the TNF-α and CTLA-4 genes in patients with chronic hepatitis C and liver cirrhosis and their effect on the course of the disease. The analysis of the influence of the genotypes of the TNF-α gene on the course of the disease indicates an increased risk of CVD with both moderate and highly active course of the disease in carriers of the combination of genotypes G / A + A / A. The obtained data allow us to conclude that the carriage of the allele "G" and the combination of the A / G + G / G genotypes of the -49GG polymorph of the CTLA-4 gene are associated not only with a decrease in the risk of development of HCVF, but also with a lower intensity of inflammation and fibrosis in the liver and a high probability favorable course of the disease.

Key words: hepatitis C, gene polymorphism

Актуальность. Проблема вирусных гепатитов сохраняет актуальность уже на протяжении многих десятилетий. Со временем хронический вирусный гепатит (ХВГС) может стать инвалидизирующим заболеванием, которое длительно прогрессирует и имеет социальные последствия с развитием преждевременной нетрудоспособности [3, 4]. Проблема распространения и лечения хронического вирусного гепатита С продолжает оставаться одной из значимых проблем внутренней медицины. Именно HCV-инфекция является основной причиной формирования всей группы хронических болезней печени - хронического гепатита, цирроза, гепатокарциномы [1, 2]. При этом изучение данного вопроса носит не только медицинский, но и социально-экономический характер. Считают, что хронический гепатит С всегда потенциально опасен, однако патогенез данного заболевания до конца не выяснен. Для этого

потребуется поиск новых подходов и проведение новых фундаментальных исследований.

Целью исследования явилось сравнительный анализ генотипических вариантов генов TNF-α и CTLA-4 у больных с хроническим гепатитом С и циррозом печени и их влияние на течение заболевания.

Материал и методы. В основную группу исследования вошли 107 больных с ХВГС, получавшие лечение в НИИ Вирусологии МЗ РУз. Для оценки ассоциации полиморфных маркеров генов TNF-α и CTLA-4 больных с ХВГС разделили на три подгруппы. К первой подгруппе отнесены больные с умеренной степенью активности ХГС (n=33). Вторую подгруппу составили больные с высокой степенью активности ХГС (n=37). В третью подгруппу вошли больные с циррозом печени (n=37). Критериями для включения в исследование служили клинико-биохимическая и

инструментальная верификация диагноза с определением и стадии и тяжести заболевания, а также выявление РНК вируса гепатита С тест-системой AmpliSens® HCV-FRT выявленная с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на приборе RotorGene 6000.

В качестве группы сравнения использовался популяционный контроль, который был представлен образцами ДНК (n=81) условно-здоровых доноров (без ХГС) из банка ДНК НИИ гематологии и переливания крови МЗ РУз.

Материалом для молекулярно-генетического исследования служила периферическая кровь обследуемых лиц. Выделение ДНК проводили по стандартной методике с некоторыми модификациями и с использованием реактивов компании «Интерлабсервис» (Россия). Идентификация аллелей полиморфизма генов проводилась с использованием полимеразной цепной реакции.

Результаты исследований и обсуждение.

При сравнительном анализе генотипических вариантов маркера TNF- α – G308A, выявлено накопление A/G и A/A генотипов в группе больных с ХВГС и зарегистрированы различия в распределении этих генотипов между больными и индивидуумами контрольной группы. Суммарная частота генотипов G/A+A/A в основной и контрольной группах составила 24,3% и 9,9%, соответственно. Вычисленный суммарный вклад этих генотипов в развитие ХВГС оказался высокодоверительным, при этом отношение шансов составило $OR=3.0$ ($X^2=6.4$; $P=0.01$; $OR=3.0$; 95%CI 1.248-6.875), что свидетельствует о 3-х кратном увеличении риска развития ХВГС у носителей данного сочетания генотипов.

Также значимые различия по суммарной частоте генотипов, содержащих мутантный аллель «А», были обнаружены между контрольной группой (9,9%) и пациентами I и II подгрупп (30,3% и 25,3%, соответственно). При этом риск развития ХВГС в умеренно активной форме у носителей этих генотипов оказался в 4 раза выше ($X^2=7.3$; $P=0.007$; $OR=4.0$; 95%CI 1.401-11.24), а высокоактивного ХВГС – в 3 раза выше ($X^2=4.3$; $P=0.04$; $OR=3.0$; 95%CI 1.029-8.358) по сравнению с представителями общепопуляционной выборки, не содержащих данного сочетания генотипов. Суммарная доля генотипов G/A+A/A в подгруппе больных с циррозом печени также оказалась выше, чем в контрольной выборке (18,9% против 9,9%, соответственно). Однако, несмотря на то, что значение соотношения шансов, отражающее степень риска развития цирроза при данном генотипе, оказалось выше единицы ($OR=2.1$), такое различие не достигло уровня статистической значимости ($X^2=1.9$; $P=0.2$; $OR=2.1$; 95%CI 0.7089-6.395).

Полученные нами данные свидетельствуют о повышенном риске развития ХВГС как с умеренным, так и с высокоактивным течением заболевания у носителей сочетания генотипов G/A+A/A, однако они не подтверждают связи между носительством данного сочетания генотипов и развитием ХВГС с исходом в цирроз. Для оценки влияния генотипов G/A+A/A на тяжесть течения ХВГС и развитие неблагоприятного исхода, нами также было проведено сравнение частоты данного сочетания между различными подгруппами. При этом оказалось, что частота сочетания генотипов G/A+A/A линейно снижается по мере увеличения активности патологического процесса в печени и развития цирроза, однако разница показателя между исследуемыми подгруппами оказалась недостоверной ($p>0.05$). Наиболее вероятной причиной наблюдаемого феномена является то, что, как упоминалось выше, в результате экспрессии гена TNF- α с такими генотипами будет вырабатываться меньшее количество фактора некроза опухолей с нормальной активностью, и, следовательно, будет ослаблено его влияние, как активатора процесса фиброгенеза. Подтверждением этому явился и тот факт, что в подгруппе больных с умеренной степенью активности ХВГС было выявлено значительное преобладание гомозиготного генотипа A/A (12.1% против 2.5%) по сравнению с группой контроля. У подгрупп пациентов с высокоактивным ХВГС и циррозом печени разница частоты встречаемости генотипа A/A с таковой в здоровой популяции была статистически незначима ($p>0.05$).

В ходе исследования также исследовали суммарную частоту генотипов гена CTLA-4, содержащих мутантный аллель (A/G+G/G) для более полного представления роли данного аллеля. Было показано, что в основной и контрольной группах суммарная частота A/G+G/G составила 74,8% и 67,9%, соответственно. Однако даже суммарный вклад генотипов, несущих мутантный аллель «Г», в развитие ХВГС оказался недостоверным ($X^2=1.1$; $P=0.3$; $OR=1.4$; 95%CI 0.7396-2.653), что свидетельствует об отсутствии увеличения риска развития ХВГС у носителей данного сочетания генотипов.

Различия по суммарной частоте генотипов, содержащих мутантный аллель «Г», также оказались недостоверными между контрольной группой (67,9%) и пациентами II и III подгрупп (70,3% и 67,6%, соответственно). И только у пациентов с умеренно активным ХВГС разница данного показателя с контролем (87,8% против 67,9%) оказалась статистически значимой. Следует отметить, что достоверная разница суммарной частоты генотипов, содержащих мутантный аллель, отмечалась и между больными с умеренно активным ХВГС и больными с циррозом печени. Данный

факт является еще одним подтверждением связи накопления мутантного аллеля «G» полиморфизма –A49G гена CTLA-4 с низкой активностью воспалительного процесса и фиброзообразования в печени.

Вывод. Проведенный анализ влияния генотипов гена TNF- α на течение заболевания свидетельствует о повышенном риске развития ХВГС как с умеренным, так и с высокоактивным течением заболевания у носителей сочетания генотипов G/A+A/A. Полученные данные позволяют заключить, что носительство аллеля «G» и сочетание генотипов A/G+G/G полиморфизма –A49G гена CTLA-4 ассоциируются не только с уменьшением риска развития ХВГС, но также с меньшей интенсивностью воспаления и фиброобразования в печени и высокой вероятностью благоприятного течения заболевания.

Литература:

1. Онищенко Г.Г., Шахильдян И.В., Михайлов М.И. Вирусные гепатиты в России // Мир вирусных гепатитов. - 2003. - №7. - С. 9-11.
2. Павлов Ч.С., Бакулин И.Г. Вирус гепатита В – основной этиологический фактор хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы // РМЖ. – 2007. - №4. - С. 32.
3. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 168 с.
4. Лучшев В.И., Санин Б.И., Жаров С.М. Вирусный гепатит С – глобальная проблема нашего

времени // Российский медицинский журнал. – 2004. - №3. – С. 40-45.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ В УЗБЕКИСТАНЕ

С.Б. АЗИМОВА

НИИ Гематологии и Переливания крови,
Республика Узбекистан, г. Ташкент

Целью исследования явилось сравнительный анализ генотипических вариантов генов TNF- α и CTLA-4 у больных с хроническим гепатитом С и циррозом печени и их влияние на течение заболевания. Проведенный анализ влияния генотипов гена TNF- α на течение заболевания свидетельствует о повышенном риске развития ХВГС как с умеренным, так и с высокоактивным течением заболевания у носителей сочетания генотипов G/A+A/A. Полученные данные позволяют заключить, что носительство аллеля «G» и сочетание генотипов A/G+G/G полиморфизма – A49G гена CTLA-4 ассоциируются не только с уменьшением риска развития ХВГС, но также с меньшей интенсивностью воспаления и фиброобразования в печени и высокой вероятностью благоприятного течения заболевания.

Ключевые слова: гепатит С, полиморфизм генов.