

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

Благодійний фонд «Антигепатитний центр імені С.П. Боткіна»
Charitable foundation “S.P. Botkin antihepatitis centre”

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ
SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

ГЕПАТОЛОГІЯ HEPATOLOGIA

№ 4 (46), 2019

*Журнал зареєстрований в міжнародних наукометричних базах даних:
РИНЦ (Российский индекс цитирования), Index Copernicus (60.44)*

*Journal indexed in scientometric international databases:
RSCI (Russian Science Citator Index), Index Copernicus (60.44)*

Львів – 2019
Lviv – 2019

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Б.А. Герасун

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

В.І. Вдовиченко (Львів)
Ж.І. Возіанова (Київ)
О.Б. Ворожбит (відповідальний секретар, Львів)
О.А. Голубовська (Київ)
А.М. Задорожний (зав. редакцією, Львів)
Б.С. Зіменковський (Львів)
О.М. Зінчук (Львів)
М.К. Мамедов (Баку, Азербайджанська Республіка)
В.Ф. Марієвський (Київ)
Г.А. Мартинюк (Рівне)
Л.В. Мороз (Вінниця)
Є.В. Нікітін (Одеса)
Є.Я. Склярів (Львів)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

М.А. Андрейчин (Тернопіль)
І.А. Боброва (Київ)
К.І. Бодня (Харків)
Н.О. Виноград (Львів)
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ)
Г.М. Дубинська (Полтава)
Т.Н. Лопаткіна (Москва, Росія)
Ю.І. Мазур (Львів)
В.П. Малий (Харків)
М.І. Михайлов (Москва, Росія)
М.С. Регеда (Львів)
С.І. Ткачук (Львів)
С.В. Федорченко (Київ)
Н.В. Харченко (Київ)
В.В. Чоп'як (Львів)

Рекомендовано до видання Вченою радою
ЛНМУ імені Данила Галицького
(Протокол № 6-ВР від 30.10.2019 р.)
Здано на складання 31.10.2019.
Підписано до друку 01.11.2019.
Папір офсетний. Друк офсетний.
Наклад 500 прим.

Заснований у 2008 р.
Виходить щоквартально.
ISSN 2070-8904

Розповсюдження журналу через редакцію.

Свідцтво про державну реєстрацію

Серія КВ № 13915-2888Р


Відповідно до постанови ВАК України від 13 липня 2015 р. № 747 журнал «Гепатологія» включено до переліку фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук у галузі медицини.

Засновник і видавець:

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Благодійний фонд «Антигепатитний центр імені С.П. Боткіна».

Адреса редакції:

Кафедра інфекційних хвороб ЛНМУ імені Д. Галицького,
м. Львів, 79010, вул. Пекарська, 54.
тел./факс: (032) 276-92-20
e-mail: hepatology@i.ua
www.hepatology.org.ua
 facebook.com/Gepatologia

Друк:

ФОП С. А. Прокопович
e-mail: machina_of_madness@yahoo.com

Технічний редактор:

Тарас Захарів

Матеріали друкуються українською та російською мовами.

Рукопис рецензується.

Редколегія залишає за собою право редагування.

За вірогідність інформації та реклами відповідають автори та рекламодавці.

У разі передруку – обов'язкове посилання на журнал.

ЗМІСТ

Актуальна проблема

Б.А. Герасун, О.М. Зінчук, А.М. Задорожний, О.Б. Герасун Використання методу персоналізованої клітинної терапії у лікуванні хронічних вірусних гепатитів (огляд літератури)	6
---	---

Оригінальні дослідження

К.І.Бодня, Т. Алі кизи Велієва Ехінококози: комплексне лікування з додаванням інтер- феронів	18
--	----

К.В. Калашник, Ю.Ю. Рябоконт, А.В. Абрамов О.В. Рябоконт Вплив поліморфізму гену ІЛ-17 (rs 612242) на перебіг хро- нічного гепатиту С, ефективність протівірусної терапії та ди- наміку вмісту ІЛ-17 в сироватці крові залежно від результатів лікування	28
--	----

М.М. Кондро Вплив глутамат-індукованого ожиріння на жовчосекре- торну функцію печінки та профілактика мультипробіотиком «симбітер ацидофільний концентрований	41
--	----

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ ІЛ-17 (RS 612242) НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С, ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ДИНАМІКУ ВМІСТУ ІЛ-17 В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЗАЛЕЖНО ВІД РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

К.В. Калашник, Ю.Ю. Рябоконт, А.В. Абрамов, О.В. Рябоконт

Запорізький державний медичний університет

Зв'язок з авторами: Калашник Кирило Вадимович — асистент кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету, тел.: 063-474-94-25, e-mail: anopheles@ukr.net

В роботу було включено 83 хворих на ХГС, які отримали курс ПВТ за схемою рег-IFN α +RBV+SOF в рамках виконання Державної програми. Показано, що генотип СС поліморфізму гену ІЛ-17 (rs 612242) має високий шанс впливу на хронізацію гепатиту С (0,940 проти 0,700, $\chi^2=9,71$, OR=6,69, 95% CI=1,79-24,93), проте не впливає на рівень підвищення ІЛ-17 в сироватці крові, вірусне навантаження та ступінь виразності морфологічних змін в печінці за результатами неінвазивних тестів ($p>0,05$). Поліморфізм гену ІЛ-17 (rs 612242) має певний вплив на ефективність ПВТ за схемою рег-IFN α +RBV+SOF. За наявності G-алелю (CG/GG-генотипи) всі хворі відповіли формуванням СВВ24, тоді як серед пацієнтів з генотипом СС відповіли на лікування формуванням СВВ 24 лише 87,2 %. Відсутність вірусологічної відповіді на ПВТ за схемою рег-IFN α +RBV+SOF асоціюється з генотипом СС поліморфізму гену ІЛ-17 (rs 612242) та вищою активністю АлАТ в сироватці крові, що підтверджується ранговою кореляцією між рівнем активності некрозо-запального процесу і результативністю ПВТ як на момент завершення лікування ($\tau=-0,20$, $p=0,008$), так і на момент оцінки формування СВВ 24 ($\tau=-0,21$, $p=0,004$). Проведення ПВТ супроводжується зниженням вмісту ІЛ-17 в сироватці крові ($p<0,05$) у хворих на ХГС із нормалізацією за умов досягнення СВВ 24. За наявності СС-генотипу та відсутності формування СВВ 24 вміст ІЛ-17 в сироватці крові залишається вище, ніж у здорових осіб ($p<0,05$).

Ключові слова: хронічний гепатит С, інтерлейкін-17, поліморфізм генів, лікування.

**ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИЛ-17 (RS 612242)
НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С, ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ И ДИНАМИКУ ИЛ-17 В СЫВОРОТКЕ
КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ**

К.В. Калашник, Ю.Ю. Рябоконт, А.В. Абрамов, Е.В. Рябоконт

Запорожский государственный медицинский университет

В работу было включено 83 больных ХГС, которые получили курс ПВТ по схеме $\text{peg-IFN}\alpha + \text{RBV} + \text{SOF}$ в рамках выполнения Государственной программы. Было показано, что генотип СС полиморфизма гена ИЛ-17 (rs 612242) имеет высокий шанс влияния на хронизацию гепатита С (0,940 против 0,700, $\chi^2=9,71$, $\text{OR}=6,69$, 95% $\text{CI}=1,79-24,93$), хотя не влияет на уровень ИЛ-17 в сыворотке крови, вирусную нагрузку и степень выраженности морфологических изменений в печени по результатам неинвазивных тестов ($p>0,05$). Полиморфизм гена ИЛ-17 (rs 612242) имеет некоторое влияние на эффективность ПВТ по схеме $\text{peg-IFN}\alpha + \text{RBV} + \text{SOF}$. При наличии G-аллеля (CG/GG-генотипы) все больные ответили формированием СВО24, тогда как среди пациентов с генотипом СС ответили на лечение формированием СВО24 только 87,2%. Отсутствие вирусологического ответа на ПВТ по схеме $\text{peg-IFN}\alpha + \text{RBV} + \text{SOF}$ ассоциируется с генотипом СС полиморфизма гена ИЛ-17 (rs 612242) и более высокой активностью АлАТ в сыворотке крови, что подтверждается ранговой корреляцией между уровнем активности некрозо-воспалительного процесса и результативностью ПВТ как на момент завершения лечения ($\tau=-0,20$, $p=0,008$), так и на момент оценки формирования СВО24 ($\tau=-0,21$, $p=0,004$). Проведение ПВТ сопровождается снижением содержания ИЛ-17 в сыворотке крови ($p<0,05$) у больных ХГС с нормализацией при условии достижения СВО24. При наличии СС-генотипа и отсутствии формирования СВО24 содержание ИЛ-17 в сыворотке крови остается выше, чем у здоровых людей ($p<0,05$).

Ключевые слова: хронический гепатит С, интерлейкин-17, полиморфизм генов, лечение.

**THE EFFECT OF IL-17 GENE POLYMORPHISM (RS 612242) ON THE
COURSE OF CHRONIC HEPATITIS C, THE EFFECTIVENESS OF ANTIVIRAL
THERAPY AND THE DYNAMICS OF IL-17 IN THE BLOOD SERUM
DEPENDING ON THE RESULTS OF TREATMENT**

K.V. Kalashnyk, Yu.Yu. Riabokon, A.V. Abramov, O.V. Riabokon

Zaporizhzhia State Medical University

The study included 83 patients with chronic hepatitis C who received a course of antiviral therapy according to the $\text{peg-IFN}\alpha + \text{RBV} + \text{SOF}$ regimen as part of the State

Program. It was shown that the CC genotype of IL-17 gene polymorphism (rs 612242) has a high chance of influencing hepatitis C chronicity (0.940 vs 0.700, $\chi^2=9.71$, OR=6.69, 95% CI=1.79-24.93), although it does not affect the level of IL-17 in the blood serum, the viral load and the severity of morphological changes in the liver according to the results of non-invasive tests ($p>0.05$). IL-17 gene polymorphism (rs 612242) has some influence on the effectiveness of antiviral therapy according to the peg-IFN α +RBV+SOF regimen. In the presence of the G allele (CG/GG genotypes), all patients responded with the formation SVR 24, while among patients with the CC genotype only 87.2% responded to treatment with the formation SVR 24. The absence of a virological response to antiviral therapy according to the peg-IFN α +RBV+SOF regimen is associated with the CC genotype of the IL-17 gene polymorphism (rs 612242) and higher serum ALT activity, which is confirmed by the rank correlation between the level of the necrosis-inflammatory process activity and the effectiveness of antiviral therapy both at the time of completion of treatment ($\tau = -0,20$, $p=0,008$) and at the time of assessing the formation of SVR 24 ($\tau = -0.21$, $p=0,004$). Conducting antiviral therapy is accompanied by a decrease in the content of IL-17 in the blood serum ($p<0.05$) in patients with chronic hepatitis C with normalization, provided SVR 24. If there is a CC genotype and no formed SVR 24, the content of IL-17 in blood serum remains higher than in healthy people ($p<0.05$).

Key words: chronic hepatitis C, interleukin-17, gene polymorphism, treatment.

Вступ. Хронічний гепатит С (ХГС) залишається актуальною проблемою сьогодення. Сучасні дослідження імунопатогенезу ХГС приділяють особливу увагу визначенню вмісту цитокінів у зв'язку із поліморфізмом генів, що їх кодують. При цьому звернуто увагу, що поліморфізм генів окремих цитокінів впливає не лише на природній перебіг захворювання, а й на ефективність противірусної терапії (ПВТ). Найбільш з'ясованим є клінічне значення поліморфізму гену інтерлейкіну-28В (ІЛ) в прогнозуванні ефективності подвійної ПВТ за схемою peg-IFN+RBV у пацієнтів інфікованих 1 генотипом HCV [1, 2]. У формуванні стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) на лікування за схемою peg-IFN+RBV доведено також

клінічне значення поліморфізму генів ІЛ-10 [3] та ІЛ-15 [4].

Останніми роками при вивченні імунопатогенезу різних патологічних станів зростає інтерес до ІЛ-17, функції якого пов'язують з індукцією продукції прозапальних цитокінів та протимікробних пептидів при інфекційних та аутоімунних захворюваннях [5]. ІЛ-17 здатний стимулювати епітеліальні, ендотеліальні та фібробластичні клітини до секреції регуляторів запалення, В-клітинної та Т-клітинної відповіді [5]. Нечисленні дослідження, які на сьогодні представлені, доводять роль поліморфізму гену ІЛ-17 (rs2275913 G197A) в розвитку HCV-асоційованої гепатоцелюлярної карциноми [6]. Згідно з цими даними, генотипи GG та GA+GG підвищували

ризик канцерогенезу, у той час як генотип AA знижував його.

Поява противірусних препаратів з прямим противірусним механізмом дії дозволила не лише суттєво скоротити тривалість ПВТ, але й значно підвищила ефективність такого лікування [7, 8]. В Україні з 2015 року з'явилася можливість ПВТ хворих на ХГС за сучасною схемою лікування *peg-IFN+SOF+RBV* в рамках виконання Державної програми, яка триває лише 12 тижнів незалежно від генотипу вірусу HCV [9]. До цієї схеми лікування входить софосбувір (SOF), що є потужним інгібітором HCV NS5B полімерази з високим генетичним бар'єром резистентності та сприятливим профілем безпеки [10, 11]. Поява противірусних препаратів з прямим механізмом дії та застосування нових комбінованих схем лікування потребує пошуку нових молекулярно-генетичних й імунологічних прогностичних предикторів успішності терапії та вивчення динаміки біохімічних й імунологічних параметрів на тлі такого лікування.

Ціль роботи – визначити вплив поліморфізму гену IL-17 (rs 612242) на перебіг хронічного гепатиту С, ефективність противірусної терапії та динаміку вмісту IL-17 в сироватці крові залежно від результатів лікування.

Матеріал та методи дослідження.

В дослідженні взяли участь 83 хворих на ХГС, які були обстежені на базі Комунальної установи «Запорізька обласна клінічна інфекційна лікарня» Запорізької обласної ради. Обсяг обстежень, ПВТ та моніторинг за ефек-

тивністю лікування були проведені згідно протоколу МОЗ України №729 від 18.07.2016 р [9]. Вік хворих коливався від 24 до 73 років, медіана складала 41,0 [39,0; 51,0] рік. Чоловіків було 57, жінок – 26. У більшості хворих мало місце інфікування 1 генотипом (52 – 62,7 %) та 3 генотипом (31 – 37,3 %) вірусу. Ступінь фіброзу печінки визначали за допомогою неінвазивних методів (Fibrotest або еластометрія), за результатами яких F0 виявлено у 4 (4,8%), F1 – у 8 (9,6%), F2 – у 38 (45,8%), F3 – у 27 (32,5%), F4 – у 6 (7,2%) хворих. Активність запального процесу в печінці визначали за результатами неінвазивного Actitest або за рівнем підвищення АлАТ в сироватці крові. Так, активність A0 виявлена у 16 (19,3%), A1 – у 35 (42,1%), A2 – у 10 (12%), A3 – у 22 (26,5%) пацієнтів. Перед початком ПВТ було проаналізовано вірусне навантаження за допомогою полімеразної ланцюгової реакції та було виявлено, що у більшості хворих (53 – 63,9%) спостерігалось високе навантаження (вище ніж 400 тис. МО/мл), у 30 хворих (36,1%) – низьке.

Генотипування поліморфізму гену IL-17 (rs612242 C11139G) було виконано за допомогою системи детекції продуктів полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі CFX-96 Touch (BIO-RAD, США) використовуючи набори NP-524-100 (РФ); кількісне визначення вмісту IL-17 в сироватці крові було виконано за допомогою повноплашкового імунферментного аналізатора Sirio-S (Seac, Італія) та набору реактивів Human IL-17AF Platinum ELISA BMS2082 (Invitrogen,

Austria). Спеціальні дослідження були виконані на базі Навчально-лабораторного центру ЗДМУ (завідувач – проф. Абрамов А.В.). Групу контролю склали 20 здорових людей.

Для аналізу розподілу генотипів між хворими та здоровими використовували метод та відношення шансів (odds ratio, OR) у онлайн калькуляторі «Випадок-контроль» (http://gen-exr.ru/calculator_or.php). Значущим для впливу на ознаку вважали рівень OR вищим за одиницю. Також вплив вважали високо вірогідним при значенні довірчого інтервалу (95% CI) вищим за 1, коли одиниця не входила в заданий інтервал.

Статистична обробка даних виконана у програмі «STATISTICA for Windows 13» (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Для оцін-

ки достовірності відмінностей між кількісними ознаками в незалежних групах застосовували критерій Манна-Уїтні, у залежних групах – метод Вілкоксона, між якісними ознаками – метод χ^2 . Кореляційний аналіз проводили за допомогою рангових кореляцій Кендела.

Результати дослідження та їх обговорення.

Ми проаналізували розподіл різних генотипів поліморфізму гену IL-17 (rs 612242) у хворих ХГС та здорових осіб контрольної групи. Так, частота виявлення GG-генотипу у здорових людей була вище, ніж у хворих на ХГС ($\chi^2=26,44$, $p<0,001$). У той же час, серед пацієнтів перевалював генотип CC ($\chi^2=9,71$, $p<0,01$), а генотип GG не рееструвався взагалі (рис. 1).

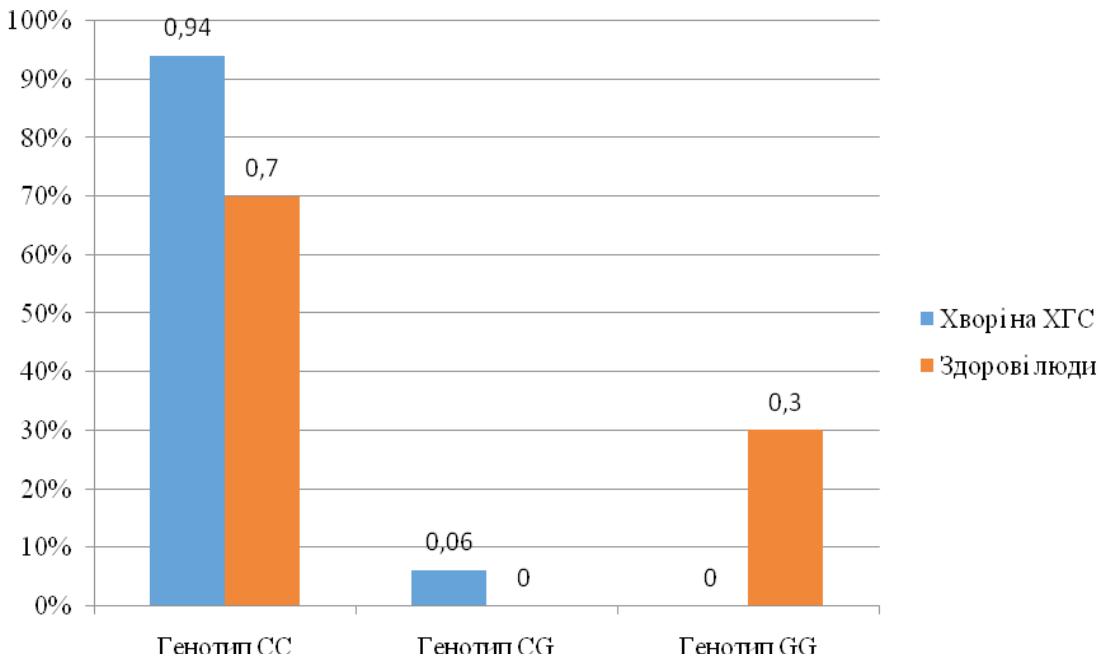


Рисунок 1. Розподіл поліморфізму гену IL-17 (rs 612242) у хворих ХГС та здорових людей.

* - різниця достовірна, порівняно зі здоровими людьми ($p<0,05$).

У результаті розрахунків була обрана рецесивна модель успадкування, яка виявила, що генотип СС поліморфізму гену ІЛ-17 (rs 612242) мав високий шанс впливу на хронізацію гепатиту С (0,940 проти 0,700, $\chi^2=9,71$, OR=6,69, 95% CI=1,79-24,93). Тому для подальшого аналізу впливу поліморфізму гену ІЛ-17 (rs 612242) ми сформували 2 підгрупи хворих: 78 пацієнтів з СС-генотипом та 5 хворих з генотипами СG/GG (табл. 1).

За результатами порівняння основних лабораторних даних хворих на ХГС з різними генотипами поліморфізму гену ІЛ-17 (rs 612242) до проведення ПВТ встановлено, що за показниками вірусного навантаження хворі досліджуваних підгруп статистично не відрізнялися. Так медіана вірусного навантаження склала $6,0 \times 10^5$ [$1,6 \times 10^5$; $1,2 \times 10^6$] МО/мл у хворих з СС-генотипом проти $1,38 \times 10^6$ [$5,0 \times 10^5$; $2,67 \times 10^6$] МО/мл у пацієнтів з генотипами СG/GG ($p > 0,05$). Крім того, частота реєстрації високого вірусного навантаження (> 400000 МО/мл) та низького, відповідно < 400000 МО/мл, також не мала статистично значущої різниці між досліджуваними групами хворих ($p > 0,05$). Порівняння ступеня виразності некрозо-

запальних змін в печінці хворих на ХГС залежно від поліморфізму гену ІЛ-17 (rs 612242) та ступеню фіброзу печінки не показало різниці в частоті виявлення у пацієнтів досліджуваних підгруп ($p > 0,05$).

При аналізі ефективності ПВТ у хворих на ХГС залежно від поліморфізму гену ІЛ-17 (rs 612242) було враховано частоту досягнення СВВ 24. Тому при формуванні груп хворих на ХГС для аналізу ефективності ПВТ було враховано як досягнення СВВ 24, так й поліморфізм гену ІЛ-17 (rs 612242). З урахуванням цих факторів виявилося, що всі хворі на ХГС з генотипами СG/GG (5 із 5) відповіли на лікування за схемою рег-IFN α +RBV+SOE, проте серед пацієнтів з генотипом СС відповіли на лікування формуванням СВВ 24 лише 87,2 % (68 із 78). Слід зазначити, що серед пацієнтів, які не відповіли на лікування СВВ 24, були лише пацієнти з генотипом СС. До того ж, навіть й у хворих на ХГС з генотипом СС, які відповіли на ПВТ формуванням СВВ 24, негати́вація HCV-RNA в крові відбувалася повільніше, на відміну від пацієнтів з генотипами СG/GG, у яких вже починаючи з 4-го тижня ПВТ було стійке зникнення вірусу (табл. 2).

Таблиця 1

Рецесивна модель успадкування поліморфізму гену ІЛ-17 (rs 612242) у хворих на ХГС у порівнянні зі здоровими людьми

Алелі	Хворі ХГС	Здорові люди	χ^2	p	OR (odd ratio)	
	n=83	n=20			Значення	95% CI
Генотип СС	0,940	0,700	9,71	<0,005	6,69	1,79-24,93
Генотипи СG/GG	0,060	0,300			0,15	0,04-0,56

Динаміка вірусологічної відповіді на ПБТ за схемою рег-IFN α +SOF+RBV у хворих на ХГС в різні строки лікування залежно від досягнення СВВ 24 та поліморфізму гену ІЛ-17 (rs612242)

Показник	Хворі на ХГС (n=83)		
	відповіли формуванням СВВ 24 (n=73)		не відповіли СВВ 24 (n=10)
	генотип СС (n=68)	генотипи CG/GG (n=5)	генотип СС (n=10)
Вірусне навантаження до лікування, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] МО/мл	6,0x10 ⁵ [1,6x10 ⁵ ; 1,38x10 ⁶]	1,38x10 ⁶ [5,0x10 ⁵ ; 2,67*10 ⁶]	6,45x10 ⁵ [4,38x10 ⁵ ; 9,4x10 ⁵]
Швидка вірусологічна відповідь, абс. (%)	65 (95,6%)	5 (100%)	8 (80%)
Негативація HCV-RNA на момент завершення ПБТ, абс. (%)	68 (100%)	5 (100%)	2 (20%)
СВВ 12, абс. (%)	68 (100%)	5 (100%)	0 (0%)
СВВ 24, абс. (%)	68 (100%)	5 (100%)	0 (0%)

Проведення ПБТ за схемою рег-IFN α +SOF+RBV супроводжувалося зменшенням виразності цитолітичного синдрому з нормалізацією активності АлАТ в сироватці крові у більшості пацієнтів всіх досліджуваних груп. Слід відзначити, що вже на етапі досягнення СВВ 12 у всіх хворих з генотипами CG/GG поліморфізму гену ІЛ-17 (rs612242) в цей термін спостереження відбулася нормалізація активності АлАТ, яка зберігалась й на момент оцінки СВВ 24. У переважній більшості хворих на ХГС із СВВ 24 та СС генотипом після припинення ПБТ активність АлАТ також продовжувала знижуватися та нормалізувалася через 24 тижні спостереження у 95,6 % (65 із 68). Проте у пацієнтів, які не відповіли формуванням СВВ 24 та мали генотипи СС, до призначення ПБТ медіана активності АлАТ в сироватці крові виявилася вищою, ніж у пацієнтів зі СВВ 24 ($p < 0,05$), протягом лікування зни-

жувалася, але на момент оцінки СВВ 24 у кожного п'ятого хворого активність АлАТ в сироватці крові залишилася підвищеною (табл. 3).

У подальшому ми вивчали динаміку вмісту ІЛ-17 у сироватці крові в залежності від поліморфізму гену ІЛ-17 (rs612242) на різних етапах проведення ПБТ та порівняли із показниками здорових людей. Перед початком лікування концентрація ІЛ-17 у сироватці крові в усіх підгрупах статистично не відрізнялася ($p > 0,05$). Проте слід зазначити, що в усіх підгрупах вміст ІЛ-17 був достовірно вищим, ніж у здорових людей ($p < 0,001$) (табл. 4).

На момент завершення ПБТ найнижчі концентрації ІЛ-17 в сироватці крові було зафіксовано у підгрупі хворих, у яких сформувався СВВ 24, та мали такі значення: серед носіїв СС генотипу – 19,75 [11,18; 41,7] пг/мл, серед носіїв CG/GG генотипів – 17,89 [13,41; 28,32] пг/мл. Вже на цьому етапі лікування у цій під-

Таблиця 3

Динаміка біохімічної відповіді на ПВТ за схемою рег-IFN α +SOF+RBV хворих на ХГС в різні строки лікування залежно від досягнення СВВ 24 та поліморфізму гену IL-17 (rs612242)

Показник	Хворі на ХГС (n=83)		
	відповіли формуванням СВВ 24 (n=73)		не відповіли СВВ 24 (n=10)
	генотип СС (n=68)	генотипи СG/GG (n=5)	генотип СС (n=10)
АЛАТ до лікування, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] ммоль/год.л	1,22 [0,66; 1,93]	1,33 [0,66; 1,72]	2,0 [1,13; 2,26] *
Підвищена АЛАТ до лікування, абс. (%)	50 (73,5%)	3 (60%)	10 (100%)
Підвищена АЛАТ через 4 тижні ПВТ, абс. (%)	31 (45,6%)	1 (20%)	4 (40%)
Підвищена АЛАТ на момент завершення ПВТ, абс. (%)	25 (36,8%)	1 (20%)	1 (10%)
Підвищена АЛАТ через 12 тижнів після ПВТ, абс. (%)	9 (13,2%)	0 (0%)	1 (10%)
Підвищена АЛАТ через 24 тижні після ПВТ, абс. (%)	3 (4,4%)	0 (0%)	2 (20%)

* - різниця достовірна, порівняно з хворими на ХГС, які відповіли формуванням СВВ 24 та мали генотип СС (p<0,05).

групі хворих вміст ІЛ-17 в сироватці крові не відрізнявся від показників здорових людей (p>0,05), що було обумовлено статистично значущим зниженням концентрації цього інтерлейкіну у порівнянні із показником по початку ПВТ, що склали 19,75 [11,18; 41,7] пг/мл та 17,89 [13,41; 28,32] пг/мл відповідно до генотипів (p<0,05). У той же час серед носіїв СС генотипу, у яких не сформувався СВВ 24, вміст ІЛ-17 в сироватці крові виявився найвищим та склав 60,42 [10,43; 68,75] пг/мл. Проте слід зазначити, що достовірної різниці між здоровими людьми та носіями СС генотипу, які відповіли формуванням СВВ 24, нами не було виявлено (p>0,05) (табл. 4).

Через 24 тижні після завершення ПВТ найвищий вміст ІЛ-17 в сироватці крові було зафіксовано серед хворих носіїв СС генотипу, які не сформували СВВ 24, у яких цей показник склав 36,81 [26,83; 43,78] пг/мл, що мало статистичну різницю як зі здоровими людьми (p<0,01), так і з носіями СС генотипу, які сформували СВВ 24 (p<0,01). У той же час в цій групі хворих було визначено достовірне зниження вмісту ІЛ-17 в сироватці крові, порівняно із значенням до початку ПВТ (p<0,05). У підгрупі хворих, які сформували СВВ 24, рівні цього цитокіну не відрізнялись як при порівнянні зі здоровими людьми (p>0,05), так і між собою (p>0,05) (табл. 4).

Динаміка кількісного вмісту ІЛ-17 в сироватці крові у хворих на ХГС в різні строки ПВТ залежно від ефективності лікування та поліморфізму гену ІЛ-17 (rs612242), Me [Q₂₅; Q₇₅], пг/мл

Строки ПВТ	Здорові люди (n=20)	Хворі на ХГС (n=83)		
		відповіли формуванням СВВ 24 (n=73)		не відповіли СВВ 24 (n=10)
		генотип СС (n=68)	генотипи СG/GG (n=5)	генотип СС (n=10)
До ПВТ		84,99 [72,43; 92,59] ¹	91,71 [87,03; 98,71] ¹	81,2 [73,01; 91,71] ¹
На момент завершення ПВТ	21,61 [11,92; 24,9]	19,75 [11,18; 41,7] ³	17,89 [13,41; 28,32] ³	60,42 [10,43; 68,75] ³
Через 24 тижні після ПВТ		11,92 [8,94; 19,38] ³	11,92 [11,18; 17,89] ³	36,81 [26,83; 43,78] ^{1, 2, 3}

¹ – різниця достовірна, порівняно зі здоровими людьми (p<0,01);

² – порівняно з хворими з генотипом СС (p<0,01), які відповіли на лікування в відповідному періоді дослідження;

³ – порівняно із показником до лікування у пацієнтів відповідної підгрупи (p<0,05).

З метою визначення факторів, які можуть мати значущий вплив на результати ПВТ за схемою рег-IFNα+SOF+RBV, нами було проведено рангову кореляцію Кендела. За результатами не було виявлено зв'язку між рівнем ІЛ-17 у сироватці крові хворих на ХГС до початку лікування та успішністю досягнення СВВ 24 (τ=0,04, p=0,64). Також не було виявлено впливу поліморфізму гену ІЛ-17 (rs612242) на результативність лікування (τ=0,09, p=0,21) на жодному з етапів ПВТ. Не було виявлено кореляцій між вмістом ІЛ-17 у сироватці крові хворих та поліморфізмом гену ІЛ-17 (rs612242) (τ=0,14, p=0,13). Проте слід зазначити, що була виявлена негативна кореляція між рівнем активності некрозо-запального процесу і результативністю ПВТ як на момент завершення лікування (τ=-0,20, p=0,008), так і на момент СВВ 24 (τ=-0,21, p=0,004). Слід

зазначити, що такі фактори як стать хворого (τ=0,01), генотип вірусу HCV (τ=0,06) та ступінь виразності фіброзу печінки (τ=0,002), не мали прогностичного значення (p>0,05) при проведенні ПВТ за схемою рег-IFNα+SOF+RBV.

Існують неоднозначні дані, щодо вмісту ІЛ-17 у сироватці крові хворих на ХГС. Так, в дослідженні [12] було доведено, що рівень ІЛ-17 у сироватці крові хворих на ХГС був достовірно вищим при порівнянні зі здоровими людьми, що співпадає з нашими результатами. Аналогічні результати були наведені в ряді інших досліджень [13, 14]. Проте на відміну зазначених вище результатів, в роботах інших авторів [15, 16] продемонстрована достовірно нижча концентрація ІЛ-17 в сироватці крові хворих на ХГС у порівнянні зі здоровими людьми.

Аналіз даних сучасної літератури щодо взаємозв'язків вмісту ІЛ-17 в си-

риватці крові з показниками ступеня ураження печінки також мають значні протиріччя. Так, в дослідженнях [13, 17, 18] доведена позитивна кореляція між концентрацією ІЛ-17 у сироватці крові хворих на ХГС із рівнем активності АлАТ та ступенем виразності фіброзу печінки. У той же час існують повністю протилежні результати досліджень інших авторів [14] про наявність негативної кореляції між рівнем ІЛ-17 у сироватці крові хворих на ХГС та вмістом АлАТ. За результатами нашого дослідження не було встановлено статистично значущих взаємозв'язків між вмістом ІЛ-17 в сироватці крові та морфологічними змінами в печінці за результатами неінвазивних тестів, проте було доведено наявність негативної рангової кореляції між рівнем активності некрозо-запального процесу і результативністю ПВТ як на момент завершення лікування ($\tau=-0,20$, $p=0,008$), так і на момент оцінки формування СВВ 24 ($\tau=0,21$, $p=0,004$).

Дані літератури щодо динаміки вмісту ІЛ-17 в сироватці крові хворих на ХГС на тлі ПВТ певною мірою відрізняються, проте можна прослідити певну закономірність залежно від схеми лікування, яка застосовується. Так, при ПВТ за схемою рег-IFN α +RBV [19] та при додаванні до зазначеної схеми лікування SOF [17] дослідники відзначили статистично значуще зниження вмісту ІЛ-17 в сироватці крові із нормалізацією цього параметру у більшості пацієнтів вже через 12 тижнів лікування. Отримані нами результати в ході проведеного дослі-

дження демонструють схожу динаміку відновлення цього показника, проте дозволили продемонструвати, що за відсутності СВВ 24 вміст цього інтерлейкіну залишається вище, ніж у здорових осіб ($p<0,05$), незважаючи на його зниження в періоді лікування. Проте зазначені вище результати ряду дослідників не співпадають з даними, отриманими авторами [15] при лікуванні хворих на ХГС за схемою SOF+RBV протягом 24 тижнів, на тлі якого не було зафіксовано статистично значущого зниження вмісту ІЛ-17. На нашу думку, це можна пояснити відсутністю в зазначеній схемі лікування рег-IFN α , який має імуномодулюючі властивості.

Висновки.

1. Генотип СС поліморфізму гену ІЛ-17 (rs 612242) має високий шанс впливу на хронізацію гепатиту С (0,940 проти 0,700, $\chi^2=9,71$, OR=6,69, 95% CI=1,79-24,93), проте не впливає на рівень підвищення ІЛ-17 в сироватці крові, вірусне навантаження та ступінь виразності морфологічних змін в печінці за результатами неінвазивних тестів ($p>0,05$).

2. Поліморфізм гену ІЛ-17 (rs 612242) має певний вплив на ефективність ПВТ за схемою рег-IFN α +RBV+SOF. За наявності G-алелю (CG/GG-генотипи) всі хворі відповіли формуванням СВВ24, тоді як серед пацієнтів з генотипом СС відповіли на лікування формуванням СВВ 24 лише 87,2 %.

3. Відсутність вірусологічної відповіді на ПВТ за схемою рег-IFN α +RBV+SOF асоціюється з гено-

типом СС поліморфізму гену ІЛ-17 (rs 612242) та вищою активністю АЛАТ в сироватці крові, що підтверджується ранговою кореляцією між рівнем активності некрозо-запального процесу і результативністю ПВТ як на момент завершення лікування ($\tau=-0,20$, $p=0,008$), так і на момент оцінки формування СВВ 24 ($\tau=-0,21$, $p=0,004$).

4. Проведення ПВТ супроводжується зниженням вмісту ІЛ-17 в сироватці крові ($p<0,05$) у хворих на ХГС із нормалізацією, за умов досягнення СВВ 24. За наявності СС-генотипу та відсутності формування СВВ 24 вміст ІЛ-17 в сироватці крові залишається вище, ніж у здорових осіб ($p<0,05$).

Література

1. Mechie, N. Predictability of IL-28B-polymorphism on protease-inhibitor-based triple-therapy in chronic HCV-genotype-1 patients: A meta-analysis // *World Journal Of Hepatology*. – 2014. – Vol. 6(10). – P. 759.
2. Suppiah, V., Moldovan, M., Ahlenstiel, G. et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon- α and ribavirin therapy // *Nature Genetics*. – 2009. – Vol. 41(10). – P. 1100-1104.
3. Guo, P., Li, G., Sun, X. et al. Influence of IL10 Gene polymorphisms on the sustained virologic response of patients with chronic hepatitis C to PEG-interferon/ribavirin therapy // *Infection, Genetics And Evolution*. – 2016. – Vol. 45. – P. 48-55.
4. Sadeghi, S., Davari, M., Asli, E. et al. Effect of IL15 rs10833 and SCARB1 rs10846744 on virologic responses in chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon- α and ribavirin // *Gene*. – 2017. – Vol. 630. – P. 28-34.
5. Singh R.P., Hasan S., Sharma S., et al. Th17 cells in inflammation and autoimmunity // *Autoimmun Rev*. – 2014. – Vol. 13. – P. 1174–81
6. ELBassuoni, M., Abd El Fatah, G., & Zaghla, H. IL17A gene polymorphism, serum IL17 and total IgE in Egyptian population with chronic HCV and hepatocellular carcinoma // *Immunology Letters*. – 2015. – Vol. 168(2). – P. 240-245. doi: 10.1016/j.imlet.2015.09.004
7. Голубовская О.А. Применение комбинаций лекарственных средств для лечения пациентов с хроническим гепатитом С: обзор клинических исследований и особенности национальных стандартов терапии // *Клиническая инфектология и паразитология*. — 2016. — №3. — С. 46-54
8. Gower, E., Estes, C., Blach, S. et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection // *Journal Of Hepatology*. – 2014. – Vol. 61(1). – P. 45-57.
9. Наказ МОЗ України від 18.07.2016 № 729 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при вірусному гепатиті С»
10. Koff, R. Review article: the efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2014. – Vol. 39(5). – P. 478-487.
11. Donaldson, E., Harrington, P., O'Rear, J. et al. Clinical evidence and bioinformatics characterization of potential hepatitis C virus resistance pathways for sofosbuvir // *Hepatology*. – 2014. – Vol. 61(1). – P. 56-65.
12. Chang, Q., Wang, Y., Zhao, Q., et al. Th17 cells are increased with severity of liver inflammation in patients with chronic hepatitis C // *Journal Of Gastroenterology And Hepatology*. – 2012. – Vol. 27(2). – P. 273-278. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06782.x
13. Cachem, F., Dias, A., Monteiro, C. et al. The proportion of different interleukin-17-producing T-cell subsets is associated with liver fibrosis in chronic hepatitis C // *Immunology*. – 2017. – Vol. 151(2). – P. 167-176. doi: 10.1111/imm.12720

14. Булатова И. А. Исследование интерлейкина-17 и полиморфизма гена интерлейкина-17f (rs763780) при хроническом гепатите С // Пермский медицинский журнал. – 2014. – Том. 31 (1). – С. 103-108.
15. Hengst, J., Falk, C., Schlaphoff, V. et al. Direct-Acting Antiviral-Induced Hepatitis C Virus Clearance Does Not Completely Restore the Altered Cytokine and Chemokine Milieu in Patients With Chronic Hepatitis C // *Journal Of Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 214(12). – P. 1965-1974. doi: 10.1093/infdis/jiw457
16. Baskic, D., Vukovic, V., Popovic, S. et al. Cytokine profile in chronic hepatitis C: An observation // *Cytokine*. – 2017. – Vol. 96. – P. 185-188. doi: 10.1016/j.cyto.2017.04.008
17. Cabral, M., Santos, T., Santos, P. et al. Immune response of Th17-associated cytokines by peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C virus infection // *Cytokine*. – 2018. – Vol. 102. – P. 200-205. doi: 10.1016/j.cyto.2017.09.015
18. Schaalán, M. Vitamin D deficiency: Correlation to interleukin-17, interleukin-23 and PIIINP in hepatitis C virus genotype 4 // *World Journal Of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 18(28). – P. 3738. doi: 10.3748/wjg.v18.i28.3738
19. Jimenez-Sousa, M., Almansa, R., de la Fuente, C. et al. Increased Th1, Th17 and pro-fibrotic responses in hepatitis C-infected patients are down-regulated after 12 weeks of treatment with pegylated interferon plus ribavirin // *Eur Cytokine Netw*. – 2010. – Vol. 21(2). – P. 84-91. doi: 10.1684/ecn.2010.0191