

профілактика аспірином стає вже неефективною, що є об'єктом наших подальших досліджень.

Ключові слова: вагітність, хронічна артеріальна гіпертензія, затримка росту плода.

ДИНАМІКА ВМІСТУ ІЛ-17 В СИРОВАТЦІ КРОВІ У ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ІЗ ПОЛІМОРФІЗМОМ ЙОГО ГЕНУ (RS 612242) У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ЗАЛЕЖНО ВІД РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

Калашник К.В., Рябоконт Ю.Ю., Рябоконт О.В.
Запорізький державний медичний університет

Хронічний гепатит С (ХГС) є 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). 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 аутоімуних захворюваннях.

Поява противірусних препаратів з прямим противірусним механізмом дії дозволила не лише суттєво скоротити тривалість ПВТ, але й значно підвищила ефективність такого лікування. 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. До цієї схеми лікування входить софосбувір (SOF), що є потужним інгібітором HCV NS5B полімерази з високим генетичним бар'єром резистентності та сприятливим профілем безпеки. Поява противірусних препаратів з прямим механізмом дії та застосування нових комбінованих схем лікування потребує пошуку нових прогностичних предикторів успішності терапії та вивчення динаміки імунологічних параметрів на тлі такого лікування.

Ціль роботи – визначити динаміку вмісту ІЛ-17 в сироватці крові у взаємозв'язку із поліморфізмом його гену (rs 612242) у хворих на хронічний гепатит С залежно від результатів противірусної терапії.

Матеріал та методи. В дослідження увійшло 83 хворих на ХГС, які були обстежені на базі КУ «Запорізька обласна клінічна інфекційна лікарня» ЗОР. Обсяг обстежень, проведення ПВТ та моніторинг за ефективністю лікування були проведені згідно протоколу МОЗ України №729 від 18.07.2016 р. Вік хворих коливався від 24 до 73 років. Чоловіків було 57, жінок – 26.

Генотипування поліморфізму гену ІЛ-17 (rs612242 C11139G) проведено методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі CFX-96 Touch (BIO-RAD, США) використовуючи набори NP-524-100 (РФ); кількісне визначення вмісту ІЛ-17 в сироватці крові досліджено імуноферментним

методом Human IL-17AF Platinum ELISA BMS2082 (Invitrogen, Austria). Спеціальні дослідження були виконані на базі Навчально-лабораторного центру ЗДМУ. Групу контролю склали 20 здорових людей. Статистична обробка даних виконана у програмі «STATISTICA for Windows 13» (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J).

Результати. 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 при аналізі ефективності ПВТ було враховано як досягнення СВВ 24, так й поліморфізм гену ІЛ-17 (rs 612242). З урахуванням цих факторів виявилось, що всі хворі на ХГС з генотипами CG/GG (5 із 5) відповіли на лікування за схемою рег-IFN α +RBV+SOF, проте серед пацієнтів з генотипом CC 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 CC. До того ж, навіть й у хворих на ХГС з генотипом CC, які відповіли на ПВТ формуванням СВВ 24, негати́вація HCV-RNA в крові відбувалася повільніше, на відміну від пацієнтів з генотипами CG/GG, у яких вже починаючи з 4-го тижня ПВТ було стійке зникнення вірусу.

Проведення ПВТ 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 до моменту оцінки СВВ 24. У переважній більшості хворих на ХГС із СВВ 24 та CC генотипом після припинення ПВТ 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 CC, до призначення ПВТ медіана активності АлАТ в сироватці крові виявилася вищою, ніж у пацієнтів зі СВВ 24 ($p < 0,05$), протягом лікування знижувалася, але на момент оцінки СВВ 24 у кожного п'ятого хворого активність АлАТ в сироватці крові залишилася підвищеною.

У подальшому ми вивчали динаміку вмісту ІЛ-17 у сироватці крові в залежності від поліморфізму гену ІЛ-17 (rs612242) на різних етапах проведення ПВТ 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 ПВТ найнижчі концентрації ІЛ-17 в сироватці крові було зафіксовано у підгрупі хворих, у яких сформувався СВВ 24, та мали такі значення: серед носіїв CC 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 підгрупі 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 достовірної різниці між здоровими людьми та носіями СС генотипу, які відповідали 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).

З метою визначення факторів, які можуть мати значущий вплив на результати ПВТ за схемою $\text{peg-IFN}\alpha + \text{SOF} + \text{RBV}$ встановлено негативну кореляцію між рівнем активності некрозо-запального процесу і результативністю ПВТ як на момент завершення лікування ($\tau = -0,20$, $p = 0,008$), так і на момент СВВ 24 ($\tau = -0,21$, $p = 0,004$). Слід зазначити, що такі фактори як стать хворого ($\tau = 0,01$), генотип вірусу HCV ($\tau = 0,06$) та ступінь виразності фіброзу печінки ($\tau = 0,002$) не мали прогностичного значення ($p > 0,05$) при проведенні ПВТ за схемою $\text{peg-IFN}\alpha + \text{SOF} + \text{RBV}$.

Висновки. Поліморфізм гену ІЛ-17 (rs 612242) має певний вплив на ефективність ПВТ за схемою $\text{peg-IFN}\alpha + \text{RBV} + \text{SOF}$. За наявності G-алелю всі хворі відповідали формуванням СВВ24, тоді як серед пацієнтів з генотипом СС лише 87,2 %. Відсутність вірусологічної відповіді на ПВТ 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.