



2(92)2018

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ



- ВІЛ-асоційований туберкульоз
- Церебральний токсоплазмоз
- Вірусний менінгіт
- Гепатит С
- Папіломавірусна інфекція
- Внутрішньоутробна інфекція
- Лайм-бореліоз

ISSN 1681-2727



9 771681 272000

**Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського**
I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University

**Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В. Громашевського НАМН України**
L.V. Gromashevsky Epidemiology and Infectious
Diseases Institute of NAMS of Ukraine

ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ



ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

ALL-UKRAINIAN SCIENTIFIC PRACTICAL MEDICAL JOURNAL INFECTIOUS DISEASES

2(92)2018

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Головний редактор М.А. Андрейчин

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Н.А. Васильєва,
О.П. Волосовець,
В.І. Задорожна,
О.Л. Івахів,
С.І. Климнюк (заступник головного редактора),
І.М. Кліщ,
В.С. Копча (відповідальний секретар),
М.М. Корда,
Л.Т. Котляренко,
С.О. Крамарьов,
В.Ф. Марієвський,
Ю.І. Фещенко,
М.Д. Чемич,
В.П. Ширококов.

РЕДАКЦІЙНА РАДА

А. Амброзайтіс (Вільнюс, Литва),
Н.О. Виноград (Львів),
В. Гальота (Бидґощ, Польща),
Б.А. Герасун (Львів),
О.А. Голубовська (Київ),
Б. Гуняди (Печ, Угорщина),
О.В. Деміховська (Росток, Німеччина),
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ),
Г.М. Дубинська (Полтава),
О.К. Дуда (Київ),
Д.Г. Живиця (Запоріжжя),
О.М. Зінчук (Львів),
Я.І. Йосик (Тернопіль),
І.З. Карімов (Сімферополь),
І.О. Карпов (Мінськ, Білорусь),
В.М. Козько (Харків),
І.П. Колеснікова (Київ),
В.П. Малий (Харків),
С. Маріна (Софія, Болгарія),
Л.В. Мороз (Вінниця),
В.Д. Москалюк (Чернівці),
І.І. Незгода (Вінниця),
К.С. Плочев (Софія, Болгарія),
А.О. Руденко (Київ),
О.В. Рябоконт (Запоріжжя),
М.С. Суремченко (Дніпро),
Р. Флісяк (Білосток, Польща),
Л.А. Ходак (Харків),
Т.В. Чабан (Одеса),
В.Р. Шагіян (Київ),
А.М. Щербінська (Київ).

Всеукраїнський науково-практичний
медичний журнал

Заснований у листопаді 1994 року
Виходить з 1995 року щоквартально

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 16795-5367 Р, видане Міністерством юстиції України 10.06.2010 р.

Відповідно до постанови президії ВАК України від 26.05.2010 р. № 1-05/4 журнал «Інфекційні хвороби» повторно внесений до переліку наукових фахових видань, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук у галузі медицини

Журнал індексується Google Scholar, CrossRef, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory, ROAD, BASE (Bielefeld Academic Search Engine), представлено в каталозі періодичних видань України (індекс 22868) і на порталі Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

Журнал «Інфекційні хвороби».
Медуніверситет. Майдан Волі, 1
м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА
Тел.: (0352) 52-47-25.
E-mail: infecdis@ukr.net

Розповсюдження журналу
за передплатою.

Одержувач платежу Тернопільський
державний медичний університет;
код 02010830;
р/р 31251266204491
в ДКСУ м. Київ;
МФО 820172.

Видання журналу рекомендоване
вченою радою Тернопільського
державного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
(протокол № 6 від 29.05.2018 р.).

Дизайн, верстка – Ярослава Теслюк
Підписано до друку 30.05.2018 р.

Видавець і виготівник:
ТДМУ імені І.Я. Горбачевського
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2215 від 16.06.2005 р.

За зміст рекламних матеріалів
відповідальність несе рекламодавець.
При передруці або відтворенні повністю
чи частково матеріалів журналу
«ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ»
посилання на журнал обов'язкове.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

- Москалюк В.Д., Колотило Т.Р. (Чернівці)*
Проблема ВІЛ-асоційованого туберкульозу в Україні 5

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Литвин К.Ю., Шостакович-Корецька Л.Р., Воликова О.О. (Дніпропетровськ)*
Генетичні варіації алелей HLA DRB1 при церебральному токсоплазмозі у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією 14
- Козько В.М., Сохань А.В., Бурма Я.І. (Харків)*
Діагностичне значення нейроспецифічних маркерів NSE, S-100, GFAP, MBP і BDNF у цереброспінальній рідині хворих на вірусний менінгіт 22
- Шевченко-Макаренко О.П. (Дніпро)*
Прогноз розвитку епідемічного процесу гепатиту С на 2018-2020 роки в Дніпропетровському регіоні та Україні 28
- Рябоконт Ю.Ю., Калашник К.В., Камишний О.М., Рябоконт О.В. (Запоріжжя)*
Роль поліморфізму гена інтерлейкіну-6 у перебігу хронічного гепатиту С та формуванні змішаної кріоглобулінемії 36
- Лазаренко Л.М., Нікітіна О.Є., Ганова Л.О., Ковтонюк Г.В., Нікітін Є.В., Співак М.Я., Климнюк С.І., Романиук Л.Б. (Київ, Тернопіль)*
Фенотиповий склад лімфоцитів периферичної крові у хворих на папіломавірусну інфекцію шийки матки, в яких виявляли IgG антитіла до вірусів простого герпесу 42
- Незгода І.І., Сінгх Ш., Хлипняч Т.М., Холод Л.П. (Вінниця)*
Роль генералізованої внутрішньоутробної інфекції у структурі причин летальності плодів і немовлят у Вінницькій області 52
- Бендас В.В., Сидорчук Л.І., Яковичук Н.Д. (Чернівці)*
Мікробіота порожнини товстої кишки у жінок з неплідністю II типу 59
- Никитюк С.О., Андрейчин М.А. (Тернопіль)*
Скринінг знань про Лайм-бореліоз батьків дітей, які зазнали нападів кліщів 69

EDITORIAL

- Moskaliuk V.D., Kolotylo T.R. (Chernivtsi)*
Problem of HIV-Associated Tuberculosis in Ukraine

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Lytvyn K.Yu., Shostakovych-Koretska L.R., Volikova O.O. (Dnipro)*
Genetic Variations of HLA DRB1 Alleles in Cerebral Toxoplasmosis in Patients with HIV Infection
- Kozko V.M., Sokhan A.V., Burma Ya.I. (Kharkiv)*
Diagnostic Value of Neurospecific Markers NSE, S-100, GFAP, MBP and BDNF in Cerebrospinal Fluid in Patients with Viral Meningitis
- Shevchenko-Makarenko O.P. (Dnipro)*
Prognosis of Development of Hepatitis C Epidemic Process in 2018-2020 in the Dnipropetrovsk Region and Ukraine
- Riabokon Yu.Yu., Kalashnyk K.V., Kamyshny O.M., Riabokon O.V. (Zaporizhzhya)*
The Role of the Interleukin-6 Gene Polymorphism in the Course of Chronic Hepatitis C and the Formation of Mixed Cryoglobulinemia
- Lazarenko L.M., Nikitina O.Ye., Hanova L.O., Kovtonyuk H.V., Nikitin Ye.V., Spivak M.Ya., Klymniuk S.I., Romaniuk L.B. (Kyiv, Odesa, Ternopil)*
Peripheral Blood Lymphocytes Phenotypic Composition in Patients with Cervical Papillomavirus Infections, which IgG Antibody to Herpes Simple Viruses were Determined
- Nezhoda I.I., Singh S., Khlypnyach T.M., Kholod L.P. (Vinnytsia)*
The Role of Generalized Intrauterine Infection in the Structure of Causes of Intrauterine Fetus and Infant Fatality in the Vinnytsia Region
- Bendas V.V., Sydorochuk L.I., Yakovychuk N.D. (Chernivtsi)*
Microbiota of Colon in Women with Type II Infertility
- Nykytyuk S.O., Andreychyn M.A. (Ternopil)*
Screening Study of Parents' Knowledge about Lyme Borreliosis Whose Children Suffered from the Attack of Ticks

Ю.Ю. Рябоконт, К.В. Калашник, О.М. Камишний, О.В. Рябоконт

РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 У ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ТА ФОРМУВАННІ ЗМІШАНОЇ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЇ

Запорізький державний медичний університет

Мета роботи – визначити роль поліморфізму гена інтерлейкіну-6 в перебігу хронічного гепатиту С та розвитку змішаної кріоглобулінемії.

Пацієнти і методи. У дослідження включено 149 хворих на ХГС віком від 24 до 73 років (чоловіків – 65,8 %, жінок – 34,2 %). Усім хворим визначали вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові спектрофотометричним методом і поліморфізм гена ІЛ-6 (rs1800795) методом полімеразної ланцюгової реакції. Для аналізу отриманих даних хворі на ХГС були розділені залежно від поліморфізму гена ІЛ-6 і наявності змішаної кріоглобулінемії.

Результати досліджень та їх обговорення. Встановлена певна роль поліморфізму гена ІЛ-6 в хронізації HCV-інфекції, що підтверджує в 3 рази рідше виявлення генотипу CC ($\chi^2=21,88$, $p<0,001$) та в 1,7 рази частіше виявлення генотипів CG/GG ($\chi^2=21,88$, $p<0,001$) у хворих на ХГС, порівняно зі здоровими особами. Показано, що у хворих на ХГС генотипи CG/GG гена ІЛ-6 асоціюються з появою біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії у 67,7 % пацієнтів проти 36,0 % хворих з наявністю генотипу CC ($\chi^2=8,93$, $p<0,01$). За наявності біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС генотипи CG/GG гена ІЛ-6, на відміну від генотипу CC, асоціюються з вищим ($p=0,03$) вмістом змішаних кріоглобулінів у сироватці крові та частішою маніфестацією клінічних ознак цього позапечінкового прояву, а саме вираженої загальної слабкості (71,4 проти 22,2 %, $\chi^2=8,86$, $p=0,003$), артралгій (63,1 проти 22,2 %, $\chi^2=5,62$, $p=0,02$), появою кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера (15,5 %).

Ключові слова: хронічний гепатит С, змішана кріоглобулінемія, поліморфізм гена інтерлейкіну-6.

Особливістю хронічного гепатиту С (ХГС) є не лише високий ризик розвитку цирозу печінки, а й формування позапечінкових проявів хвороби, які підвищують ризик смертності цих хворих [1]. Роль вірусу гепатиту С (HCV)

є доведеною у розвитку змішаної кріоглобулінемії та обумовленою нею кріоглобулінемічним синдромом [2]. Більшість досліджень свідчать, що біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії реєструються у 40-70 % хворих на ХГС, проте клінічні прояви розвиваються лише у 10-15 % [3]. Типовою клінічною тріадою кріоглобулінемічного синдрому є шкірна пурпура, загальна слабкість, артралгії (тріада Мельтцера), при цьому виникає високий ризик залучення у патологічний процес різних органів і систем, зокрема розвиток кріоглобулінемічного нефриту, периферичної сенсорної полінейропатії та інших, що обумовлює труднощі не лише в діагностиці, а й в лікуванні цих хворих [4]. Навіть при протівірусній терапії з використанням імунодепресантів або без них, HCV-асоційований кріоглобулінемічний васкуліт залишається тяжким захворюванням з 5-річною смертністю у 25 % пацієнтів [5].

Дослідженню імунопатогенезу ХГС, а саме визначенню ролі різних цитокінів у перебігу захворювання, присвячена значна кількість робіт [6, 7]. Проте з урахуванням ролі аутоімунних порушень у розвитку змішаної кріоглобулінемії, особливу увагу привертають дослідження ролі інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у перебігу ХГС. Відомо, що ІЛ-6 продукується багатьма клітинами організму (моноцитами, фібробластами, ендотеліальними клітинами, Т-клітинами, В-клітинами тощо), виконуючи такі функції, як стимуляція продукції прозапальних білків та інгібування секреції альбумінів, активація цитотоксичних Т-лімфоцитів. Особливу увагу привертає участь ІЛ-6 у диференціюванні В-лімфоцитів у плазматичні клітини [8, 9]. Відомо, що у розвитку змішаної кріоглобулінемії провідну роль відіграють імунні реакції, що виникають у відповідь на реплікацію HCV не лише в печінці, а й поза нею. Так, результатом взаємодії поверхневих антигенів HCV зі специфічними рецепторами на мембрані В-лімфоцитів є зниження порогу їх активації та пригнічення апоптозу, внаслідок чого має місце моно- і поліклональна проліферація В-лімфоцитів із підвищеною продукцією аутоантитіл та змішаних кріоглобулінів, що

створює субстрат імунopatологічних реакцій, які є основою формування в подальшому кріоглобулінемічного синдрому [10].

На сьогодні при вивченні імунopatогенезу ХГС актуальним є визначення не лише вмісту окремих цитокінів, але й поліморфізму генів, що їх кодують. Найбільш з'ясованим є клінічне значення поліморфізму гена ІЛ-28В у прогнозуванні ефективності подвійної противірусної терапії у пацієнтів, інфікованих 1 генотипом HCV [11]. У формуванні вірусологічної відповіді на інтерферон-вмісне лікування доведено також клінічне значення поліморфізму генів ІЛ-10 [12] та ІЛ-15 [13]. Але поява нових противірусних препаратів з прямим механізмом дії потребує пошуку нових прогностичних предикторів успішності терапії.

Останнім часом у літературі з'являються окремі наукові повідомлення про роль поліморфізму генів саме в перебігу ХГС. Так, у дослідженні [14] продемонстровано, що GG та GA-алелі поліморфізму ІЛ-17 rs2275913 асоціюються з високим ризиком розвитку HCV-асоційованої гепатоцелюлярної карциноми. Однак у доступній нам літературі ми не знайшли робіт щодо визначення ролі поліморфізму генів цитокінів у формуванні HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії.

Мета роботи – визначити роль поліморфізму гена інтерлейкіну-6 в перебігу хронічного гепатиту С та розвитку змішаної кріоглобулінемії.

Пацієнти і методи

У дослідження включено 149 пацієнтів, які проходили обстеження в гепатологічному центрі Комунальної установи «Запорізька обласна інфекційна клінічна лікарня Запорізької обласної ради». Вік хворих на ХГС коливався в межах від 24 до 73 років і склав у середньому 42 [37; 51] роки. Чоловіків було 98 (65,8 %), жінок – 51 (34,2 %). Тривалість ХГС з моменту підтвердження діагнозу була від 1 до 21 року та становила в середньому 4,0 [1,0; 8,0] роки. У більшості хворих виявлявся 1 генотип (101 – 67,8 %) та 3 генотип HCV (45 – 30,2 %), у поодиноких пацієнтів було інфікування 2 генотипом (2 – 1,3 %) та одночасне інфікування 2 й 3 генотипами (1 – 0,7 %). Вірусне навантаження більш ніж у половини пацієнтів (95 – 63,8 %) було високим та перевищувало 400000 МО/мл, у 54 (36,2 %) пацієнтів вірусне навантаження виявилось низьким. Ступінь фіброзу печінки переважно визначали неінвазивними тестами, а саме фібротест (у 64 пацієнтів), еластометрія (у 82), біопсія печінки була проведена 3 хворим. Серед включених у дослідження пацієнтів ступінь фіброзу печінки був таким: F0 – в 11 (7,4 %), F1 – у 23 (15,4 %), F2 – у 53 (35,5 %), F3 – у 50 (33,6 %), F4 – у 12 (8,1 %) хворих. Ступінь активності некрозо-запального процесу в печінці у 64 хворих визначено за допомогою неінвазивного тесту актїтест, в інших

пацієнтів орієнтувалися за рівнем підвищення активності АлАТ в сироватці крові. Так, активність А0 встановлено у 24 (16,1 %), А1 – у 55 (36,9 %), А2 – у 29 (19,5 %), А3 – у 41 (27,5 %) пацієнтів.

Визначення кількісного вмісту змішаних кріоглобулінів у сироватці крові проводили спектрофотометричним методом, принцип якого полягає у вираховуванні різниці оптичної щільності розчину сироватки крові у буфері (рН=8,6) при 4°С та 37°С. Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Виділення ДНК та визначення поліморфізму гена ІЛ-6 (rs1800795) проведено на системі детекції продуктів полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі CFX-96 Touch (BIO-RAD, США), використовуючи набори NP-512-100 (РФ). Контрольну групу склали 45 здорових осіб. Спеціальні дослідження проведені у відділі молекулярно-генетичних досліджень навчально-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (завідувач – д. мед.н., професор Камишний О.М.).

Для аналізу отриманих даних хворі на ХГС залежно від поліморфізму гена ІЛ-6 були розділені на групи: 25 пацієнтів з генотипом CC та 124 пацієнти з генотипами CG/GG. Хворі на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією були розділені на групи таким чином: 9 пацієнтів з генотипом CC та 93 пацієнти з генотипами CG/GG.

Статистичну обробку даних здійснювали на персональному комп'ютері з використанням сформованої бази даних пацієнтів у програмі «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoft Inc., №АХХR712D833214FAN5). Для оцінки достовірності відмінностей між кількісними ознаками в незалежних групах застосовували критерій Манна-Уїтні, між якісними ознаками – метод χ^2 .

Результати досліджень та їх обговорення

У результаті проведених досліджень виявлено, що генотип CC гена ІЛ-6 у хворих на ХГС реєструвався достовірно рідше, ніж у здорових осіб. Так, генотип CC у загальній групі хворих на ХГС виявлявся рідше в 3 рази ($\chi^2=21,88$, $p<0,001$), а за наявності змішаних кріоглобулінів у сироватці крові рідше в 5,3 разу ($\chi^2=29,25$, $p<0,001$). Частота виявлення генотипу CC у хворих на ХГС була в 2,9 разу нижчою за наявності змішаної кріоглобулінемії, порівняно з пацієнтами без цього позапечінкового прояву ($\chi^2=8,94$, $p=0,003$). Аналіз частоти реєстрації інших генотипів гена ІЛ-6 дозволив встановити, що у хворих на ХГС частіше виявлялися генотипи з наявністю G-алелі. Так, генотипи CG/GG в 1,7 разу частіше виявлялися у хворих на ХГС, ніж у здорових осіб ($\chi^2=21,88$, $p<0,001$). Слід зазначити, що у хворих зі змішаною кріоглобулінемією генотипи CG/GG реєструвалися в 1,3 разу частіше ($\chi^2=8,94$, $p=0,003$), ніж у пацієнтів без змішаної кріоглобулінемії (табл. 1).

Таблиця 1

Частота реєстрації різних генотипів гена ІЛ-6 у здорових осіб і хворих на ХГС залежно від наявності змішаної кріоглобулінемії, абс. (%)

Показник	Здорові люди (n=45)	Хворі на ХГС (n=149)	Хворі на ХГС (n=149)	
			зі змішаною кріоглобулінемією (n=93)	без змішаної кріоглобулінемії (n=56)
генотип СС	23 (51,1 %)	25 (16,8 %) *	9 (9,7 %) *	16 (28,6 %) ..
генотип СG	10 (22,2 %)	66 (44,3 %) *	44 (47,3 %) *	22 (39,3 %)
генотип GГ	12 (26,7 %)	58 (38,9 %)	40 (43,0 %)	18 (32,1 %)
генотипи СG/GG	22 (48,9 %)	124 (83,2 %) *	84 (90,3 %) *	40 (71,4 %) **

Примітки: 1. * – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми (p<0,001).

2. ** – порівняно з хворими зі змішаною кріоглобулінемією (p<0,01).

Встановлена в нашому дослідженні у 3 рази вища частота виявлення генотипу СС та в 1,7 разу нижча частота генотипів СG/GG гена ІЛ-6 у здорових осіб, порівняно з хворими на ХГС, дозволяє стверджувати про визначальну роль СG/GG гена ІЛ-6 в хронізації НCV-інфекції. В останні роки у сучасній літературі представлені поодинокі дослідження поліморфізму генів цитокінів, які доводять патогенетичну роль цих параметрів у формуванні ХГС. Так, у дослідженні [15] продемонстровано, що ризик розвитку ХГС за наявності в геномі поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 підвищується в 5,2 разу, а при алелі 299Gly – у 4,9 разу.

Аналіз клінічних проявів ХГС з різними генотипами гена ІЛ-6 показав, що частота розвитку печінкових клінічних проявів не залежала від поліморфізму гена ІЛ-6. Так, відповідно у пацієнтів з СС генотипом і СG/GG генотипами реєструвалася тяжкість в правому підбер'ї (у 16 (64 %) та 55 (44,4 %) хворих, p>0,05), зниження апетиту (у 3 (12 %) та 31 (25 %) хворих, p>0,05), періодична нудота (у 3 (12 %) та 31 (25 %) хворих, p>0,05), збільшення розмірів печінки (у 11 (44,0%) та 52 (41,9 %) хворих, p>0,05) і селезінки (у 8 (32,0%) та 41 (33,1 %) хворих, p>0,05).

Проте встановлена залежність розвитку змішаної кріоглобулінемії та появи її клінічних ознак від поліморфізму гена ІЛ-6. Так, у хворих на ХГС за наявності генотипу СG/GG біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії виявлялися частіше, ніж у хворих з генотипом СС (67,7 % проти 36,0 %, $\chi^2=8,93$, p<0,01). Зазначені зміни супроводжувалися частішою маніфестацією клінічних ознак цього позапечінкового прояву, а саме виражена загальна слабкість ($\chi^2=16,83$, p<0,001) та артралгії ($\chi^2=18,93$, p<0,001) частіше реєструвалися у хворих на ХГС з генотипами СG/GG, ніж у пацієнтів з генотипом СС гена ІЛ-6. Наявність клінічних ознак геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту і відповідно формування тріади Мельтцера було виявлено лише у пацієнтів з генотипами СG/GG (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняння частоти змішаних кріоглобулінів у сироватці крові хворих на ХГС та клінічні ознаки залежно від поліморфізму гена ІЛ-6, абс. (%)

Ознака	Хворі на ХГС (n=149)	
	з генотипом СС (n=25)	з генотипом СG/GG (n=124)
Наявність змішаних кріоглобулінів	9 (36,0 %)	84 (67,7 %) *
Виражена загальна слабкість	5 (20,0 %)	80 (64,5%) *
Артралгії	2 (8 %)	69 (55,6 %) *
Кріоглобулінемічний васкуліт	–	14 (11,3 %)
Тріада Мельтцера	–	13 (10,5 %)

Примітка. * – різниця достовірна, порівняно з хворими на ХГС з генотипом СС (p<0,05).

Аналіз частоти різного ступеня некрозо-запальних і фібротичних змін у печінці хворих на ХГС показав незначні відмінності в цих показниках у пацієнтів з наяв-

ністю різних генотипів гена ІЛ-6. Так, запальна активність А2 частіше була відзначена у пацієнтів з генотипом СС гена ІЛ-6, ніж у хворих з генотипами СG/GG: у 9 (36,0 %)

проти 20 (16,1 %) пацієнтів ($\chi^2=5,24$, $p=0,02$). При аналізі частоти реєстрації різних ступенів фіброзу печінки відзначена лише тенденція до збільшення в 1,4 разу ($\chi^2=1,14$, $p>0,05$) частки хворих з фіброзом печінки F 3-4 за наявності генотипів CG/GG, порівняно з пацієнтами з генотипом CC: у 54 (43,6 %) проти 8 (32,0 %) хворих.

Нами було проаналізовано частоту розвитку клінічних проявів у 93 хворих на ХГС з наявністю біохімічних ознак змішаної криоглобулінемії залежно від виявленого генотипу при дослідженні поліморфізму гена ІЛ-6. Проведений аналіз дозволив зазначити, що у хворих з генотипами CG/GG гена ІЛ-6 вище ($p=0,03$) вміст змішаних

криоглобулінів у сироватці крові, порівняно з пацієнтами, які мають генотип CC. До того ж, за наявності генотипів CG/GG гена ІЛ-6 у хворих на ХГС зі змішаною криоглобулінемією частіше відбувалася маніфестація клінічних ознак цього позапечінкового прояву, ніж у пацієнтів з генотипом CC. Відповідно частіше реєструвалася виражена загальна слабкість (71,4 проти 22,2 %, $\chi^2=8,86$, $p=0,003$), артралгії (63,1 проти 22,2 %, $\chi^2=5,62$, $p=0,02$), а появу криоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера зафіксовано лише у пацієнтів з генотипами CG/GG (табл. 3).

Таблиця 3

Порівняння вмісту змішаних криоглобулінів і частоти клінічних проявів змішаної криоглобулінемії у хворих на ХГС з наявністю біохімічних ознак цього позапечінкового прояву залежно від поліморфізму гена ІЛ-6, абс. (%)

Ознака	Хворі на ХГС зі змішаною криоглобулінемією (n=93)	
	з генотипом CC (n=9)	з генотипом CG/GG (n=84)
Вміст змішаних криоглобулінів, опт. од.	2,42 [2,36; 2,54]	2,66 [2,39; 3,13] *
Виражена загальна слабкість	2 (22,2 %)	60 (71,4 %) *
Артралгії	2 (22,2 %)	53 (63,1 %) *
Криоглобулінемічний васкуліт	–	13 (15,5 %)
Тріада Мельтцера	–	13 (15,5 %)

Примітка. * – різниця достовірна, порівняно з хворими з генотипом CC ($p<0,05$).

Виявлений в нашому дослідженні у хворих на ХГС зв'язок наявності генотипів CG/GG гена ІЛ-6 з появою змішаних криоглобулінів у сироватці крові, в подальшому збільшенням їх вмісту та розвитком клінічних ознак цього позапечінкового прояву дозволяє розглядати поліморфізм гена ІЛ-6 як генетично обумовлений фактор ризику розвитку та прогресування HCV-асоційованої змішаної криоглобулінемії. В сучасній літературі нами не знайдено наукових робіт щодо ролі поліморфізму гена ІЛ-6 в розвитку змішаної криоглобулінемії у хворих на ХГС, проте певна кількість робіт доводить роль вмісту цього цитокіну в розвитку та прогресуванні як ревматологічних захворювань [16], так й уражень суглобів у хворих на ХГС [17].

Висновки

1. Поліморфізм гена ІЛ-6 відіграє певну роль у хронізації HCV-інфекції, що підтверджує в 3 рази рідше

виявлення генотипу CC ($\chi^2=21,88$, $p<0,001$) та в 1,7 разу частіше виявлення генотипів CG/GG ($\chi^2=21,88$, $p<0,001$) у хворих на ХГС, порівняно зі здоровими особами.

2. У хворих на ХГС генотипи CG/GG гена ІЛ-6 асоціюються з появою біохімічних ознак змішаної криоглобулінемії у 67,7 % пацієнтів проти 36,0 % хворих з наявністю генотипу CC ($\chi^2=8,93$, $p<0,01$).

3. За наявності біохімічних ознак змішаної криоглобулінемії у хворих на ХГС генотипи CG/GG гена ІЛ-6, на відміну від генотипу CC, асоціюються з вищим ($p=0,03$) вмістом змішаних криоглобулінів у сироватці крові та частішою маніфестацією клінічних ознак цього позапечінкового прояву, а саме вираженої загальної слабкості (71,4 проти 22,2 %, $\chi^2=8,86$, $p=0,003$), артралгій (63,1 проти 22,2 %, $\chi^2=5,62$, $p=0,02$), появою криоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера (15,5 %).

Література

1. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: A community-based long-term prospective study / M. Lee, H. Yang, S. Lu [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 206, N 4. – P. 469-477.
2. Assessment of total hepatitis C virus (HCV) core protein in HCV-related mixed cryoglobulinemia / S. Russi, D. Sansonno, M. Addolorata Marigliò [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2014. – Vol. 16, N 2. – P. 73.
3. The challenge of treating hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis in the era of anti-CD20 monoclonal antibodies and direct antiviral agents / D. Roccatello, S. Sciascia, D. Rossi [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, N 25. – P. 41764–41777.
4. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for HCV-positive mixed cryoglobulinemia: a multicentre open-label study / C. Mazzaro, G. Monti, F. Saccardo [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 29, N 6. – P. 933-941.
5. Prognostic factors in patients with hepatitis C virus infection and systemic vasculitis / B. Terrier, O. Semoun, D. Saadoun [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2011. – Vol. 63, N 6. – P.1748–1757.
6. Immunogenetics of complement in mixed cryoglobulinaemia / E. Menegatti, M. Messina, V. Oddone [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 34, N 3 (Suppl. 97). – P. 12-15.
7. Increase of Soluble Programmed Cell Death Ligand 1 in Patients with Chronic Hepatitis C / Satoshi Yamagiwa, Toru Ishikawa, Nobuo Waguri [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 14, N 5. – P. 403-411.
8. Naka T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine / T. Naka, N. Nishimoto, T. Kishimoto // *Arthritis Res.* – 2002. – Vol. 4 (Suppl 3). – P. 233-242.
9. Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine – 40 years in immunology / T. Kishimoto // *Annu. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 1-21.
10. B-cell homeostasis in chronic hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia in maintained through naive B-cell apoptosis / L.E. Holz, J.C. Yoon, S. Raghuraman [et al.] // *Hepatology.* – 2012. – Vol. 56, N 5. – P. 1602-1610.
11. Predictability of IL-28B-polymorphism on protease-inhibitor-based triple-therapy in chronic HCV-genotype-1 patients: A meta-analysis / N.C. Mechie, C. Röver, S. Cameron [et al.] // *World. J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 6, N 10. – P. 759-765.
12. Influence of IL10 Gene polymorphisms on the sustained virologic response of patients with chronic hepatitis C to PEG-interferon/ribavirin therapy / P. Guo, G. Li, X. Sun, D. Wu // *Infection, Genetics and Evolution.* – 2016. – Vol. 45. – P. 48-55.
13. Effect of IL15 rs10833 and SCARB1 rs10846744 on virologic responses in chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon- α and ribavirin / S. Sadeghi, M. Davari, E. Asli [et al.] // *Gene.* – 2017. – Vol. 630. – P. 28-34.
14. El Bassuoni M. IL17A gene polymorphism, serum IL17 and total IgE in Egyptian population with chronic HCV and hepatocellular carcinoma / M. El Bassuoni, G. El Fatah, H. Zaghla // *Immunology Letters.* – 2015. – Vol. 168, N 2. – P. 240-245.
15. Роль генетического полиморфизма Toll-like рецепторов 4 и 7 в развитии хронического гепатита С и гендерные особенности их распределения // Л.М. Сизова, Т.И. Коваль, И.П. Кайдашев [и др.] // *Georgian Medical News.* – 2016. – № 1 (250). – С. 51-56.
16. Serum cryoglobulins and disease activity in systematic lupus erythematosus / M. Karimifar, S. Pourajam, A. Tahmasebi, P. Mottaghi // *J. Res. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 18, N 3. – P. 234-238.
17. Similar serum levels of IL-6 and its soluble receptors in patients with HCV-related arthritis and rheumatoid arthritis: a pilot study / A. Riccio, L. Postiglione, P. Sabatini [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 25. – P. 281-285.

References

1. Lee, M., Yang, H., Lu, S., Jen, C., You, S., & Wang, L., ... Chen, C.J. (2012). Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: A community-based long-term prospective study. *J. Infect. Dis.*, 206 (4), 469-477. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jis385>
2. Russi, S., Sansonno, D., Marigliò, M., Vinella, A., Pavone, F., Lauletta, G., ... Dammacco, F. (2014). Assessment of total hepatitis C virus (HCV) core protein in HCV-related mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Research & Therapy*, 16 (2), R73. <http://dx.doi.org/10.1186/ar4513>
3. Roccatello, D., Sciascia, S., Rossi, D., Solfietti, L., Fenoglio, R., Menegatti, E., & Baldovino, S. (2017). The challenge of treating hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis in the era of anti-CD20 monoclonal antibodies and direct antiviral agents. *Oncotarget*, 8 (25). <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.16986>
4. Mazzaro, C., Monti, G., Saccardo, F., Zignego, A., Ferri, C., De Vita, S., ... Pozzato, G. (2011). Efficacy and safety of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for HCV-positive mixed cryoglobulinemia: a multicentre open-label study. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 29(6), 933-941.
5. Terrier, B., Semoun, O., Saadoun, D., Sène, D., Resche-Rigon, M., & Cacoub, P. (2011). Prognostic factors in patients with hepatitis C virus infection and systemic vasculitis. *Arthritis & Rheumatism*, 63 (6), 1748-1757. <http://dx.doi.org/10.1002/art.30319>
6. Menegatti, E., Messina, M., Oddone, V., Rubini, E., Sciascia, S., Naretto, C., ... Roccatello D. (2016). Immunogenetics of complement in mixed cryoglobulinaemia. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 34 (3 Suppl. 97), 12-15.
7. Yamagiwa, S., Ishikawa, T., Waguri, N., Sugitani, S., Kamimura, K., Tsuchiya, A., ... Terai S. (2017). Increase of Soluble Programmed Cell Death Ligand 1 in Patients with Chronic Hepatitis C. *Int. J. Med. Sci.*, 14 (5), 403-411. <http://dx.doi.org/10.7150/ijms.18784>
8. Naka, T., Nishimoto, N., & Kishimoto, T. (2002). *Arthritis Res.*, 4 (Suppl. 3), S233. <http://dx.doi.org/10.1186/ar565>
9. Kishimoto, T. (2005). Interleukin-6: From basic science to medicine – 40 years in immunology. *Annu. Rev. Immunol.*, 23(1), 1-21. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115806>
10. Holz, L., Yoon, J., Raghuraman, S., Moir, S., Sneller, M., & Rehermann, B. (2012). B cell homeostasis in chronic hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia is maintained through naive B cell apoptosis. *Hepatology*, 56 (5), 1602-1610. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.25821>
11. Mechie, N.C., Röver, C., Cameron, S., & Amanzada, A. (2014). Predictability of IL-28B-polymorphism on protease-inhibitor-based triple-therapy in chronic HCV-genotype-1 patients: A meta-analysis. *World J. Hepatol.*, 6 (10), 759. <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v6.i10.759>
12. Guo, P., Li, G., Sun, X., & Wu, D. (2016). 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*, 45, 48-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2016.08.016>
13. Sadeghi, S., Davari, M., Asli, E., Gharibzadeh, S., Vaziri, F., Jamnani, F., ... Siadat, S.D. (2017). Effect of IL15 rs10833 and SCARB1 rs10846744 on virologic responses in chronic hepatitis C

patients treated with pegylated interferon- α and ribavirin. *Gene*, 630, 28-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2017.08.005>

14. El Bassuoni, M., El Fatah, G., & Zaghla, H. (2015). IL17A gene polymorphism, serum IL17 and total IgE in Egyptian population with chronic HCV and hepatocellular carcinoma. *Immunology Letters*, 168 (2), 240-245. <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2015.09.004>

15. Sizova, L., Koval, T., Kaydashev, I., Ilchenko, V., & Dubinskaya, G. (2016). Rol geneticheskogo polimorfizma Toll-like retseptorov 4 i 7 v razvitii khronicheskogo gepatita C i gendernyye osobennosti ikh raspredeleniya [The role of genetic polymorphisms Toll-like receptor 4

and 7 in the chronic hepatitis C and gender features of their distribution]. *Georgian Med. News*, 250, 51-56. [in Russian].

16. Karimifar, M., Pourajam, S., Tahmasebi, A., & Mottaghi, P. (2013). Serum cryoglobulins and disease activity in systematic lupus erythematosus. *J. Res. Med. Sci.*, 18 (3), 234-238.

17. Riccio, A., Postiglione, L., Sabatini, P., Linvelli, M., Soriente, I., Sangiolo, M., ... Tarantino G. (2012). Similar serum levels of IL-6 and its soluble receptors in patients with HCV-related arthritis and rheumatoid arthritis: A pilot study. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 25 (1), 281-285. <http://dx.doi.org/10.1177/039463201202500132>

THE ROLE OF THE INTERLEUKIN-6 GENE POLYMORPHISM IN THE COURSE OF CHRONIC HEPATITIS C AND THE FORMATION OF MIXED CRYOGLOBULINEMIA

Yu.Yu. Riabokon, K.V. Kalashnyk, O.M. Kamyshny, O.V. Riabokon

Zaporizhzhya State Medical University

SUMMARY. The aim of the work: to determine the role of the interleukin-6 gene polymorphism in the course of chronic hepatitis C and the development of mixed cryoglobulinemia.

Patients and methods. The study included 149 HCV patients aged from 24 to 73 years old (male – 65.8 %, female – 34.2 %). All patients were evaluated for the content of mixed cryoglobulins in blood serum by spectrophotometric method and polymorphism of IL-6 gene (rs1800795) by polymerase chain reaction. For the analysis of the data, HCV patients were divided depending on the polymorphism of the IL-6 gene and the presence of mixed cryoglobulinemia.

Results and discussion. A certain role of the IL-6 gene polymorphism in chronic HCV infection has been established, which confirms the detection of the CC genotype 3 times less ($\chi^2=21.88$, $p<0.001$) and 1,7 times more than the detection of CG/GG genotypes ($\chi^2=21.88$, $p<0.001$) in patients with HCV, compared with healthy persons. It has been shown that in HCV patients the CG/GG genotypes of IL-6 gene are associated with the emergence of biochemical features of mixed cryoglobulinemia in 67.7 % of patients compared to 36.0 % of patients with the presence of the genotype CC ($\chi^2=8.93$, $p<0.01$). In the presence of biochemical features of mixed cryoglobulinemia in HCV genotypes, the CG/GG genotype IL-6, in comparison with the genotype CC, is associated with higher ($p=0.03$) content of mixed cryoglobulins in serum and a more frequent manifestation of clinical signs of this extrahepatic manifestation, and the most pronounced general weakness (71.4 % vs. 22.2 %,

$\chi^2=8.86$, $p=0.003$), arthralgia (63.1 % vs. 22.2%, $\chi^2=5.62$, $p=0.02$), the appearance of cryoglobulinemic vasculitis with the formation of the Triad of Meltzer (15.5 %).

Key words: chronic hepatitis C; mixed cryoglobulinemia; polymorphism of the interleukin-6 gene.

Відомості про авторів:

Рябоконт Юрий Юрійович – д. мед. н., доцент, Запорізький державний медичний університет, e-mail: ryabokonksmu@gmail.com

Калашник Кирило Вадимович – асистент кафедри інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, e-mail: anopheles@ukr.net

Камішний Олександр Михайлович – д. мед. н., професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології, завідувач молекулярно-генетичної лабораторії, Запорізький державний медичний університет, e-mail: alexkamyshnyi@gmail.com

Рябоконт Олена Вячеславівна – д. мед. н., професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, e-mail: ryabokonksmu@ukr.net

Information about authors:

Riabokon Yu. – MD, Associate Professor, Zaporizhzhia State Medical University, e-mail: ryabokonksmu@gmail.com

Kalashnyk K. – Assistant Professor of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, e-mail: anopheles@ukr.net

Kamyshnyi O. – MD, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Head of Molecular Genetics Laboratory, Zaporizhzhia State Medical University, e-mail: alexkamyshnyi@gmail.com

Riabokon O. – MD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, e-mail: ryabokonksmu@ukr.net

Конфлікт інтересів: немає.

Author have no conflict of interest to declare.

Отримано 6.03.2018 р.