АНОТАЦІЯ

Бевз Т. І. Особливості клінічного перебігу та прогнозу хронічного гепатиту С при поліморфізмі гену TLR 4. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2021.

Дисертацію присвячено вирішенню актуальної задачі сучасної медицини та інфектології – підвищенню ефективності діагностики, прогнозування перебігу та лікування хронічного гепатиту С шляхом встановлення особливостей клінічного перебігу захворювання, визначення залежності рівнів біохімічних маркерів від поліморфних варіантів гену TLR4 та їх зв'язку з важкістю захворювання та ефективністю фармакотерапії.

Вірусний гепатит С продовжує активно привертати до себе увагу світової спільноти. Кількість людей, що живуть з вірусом гепатиту С, досі неухильно збільшується, незважаючи на наявність ефективних методів лікування. Протягом тривалого часу у більшості інфікованих пацієнтів відсутні будь-які симптоми захворювання, що і призводить до розвитку хронічного гепатиту С (ХГС) у 70-80% людей інфікованих вірусом гепатиту С. Основний шлях прогресування хронічного ураження печінки - розвиток послідовних стадій фіброзу печінки з формуванням в кінцевому підсумку цирозу і раку печінки, що багато в чому зумовлює поганий життєвий прогноз і короткі терміни виживання цієї категорії пацієнтів. Проводиться багато досліджень, щодо діагностичної значущості сироваткових маркерів фіброзу, які дозволяють оцінити не тільки стадію ХГС, а й активність фиброгенеза в печінці. В останні роки особливу увагу приділяють вивченню генетичних факторів при хронічному гепатиті С (ХГС), які, з одного боку, можуть визначати індивідуальні особливості перебігу захворювання, а з іншого - служити маркером для оцінки прогнозу хвороби і відповіді на терапію.

В основі роботи лежить досвід спостереження за 131 хворими з хронічним гепатитом С (основна група) у віці від 26 років до 72 років (середній вік (43,8±0,8) роки), які пербували на диспансерному спостереженні у Рівненському обласному лікувально-діагностичному гепатологічному центрі протягом 2015-2018 рр. Контрольну групу склали 48 практично здорових осіб, які були репрезентативні до основної групи за віком та статтю.

Обстеження хворих та осіб контрольної групи проводилося за допомогою загальноклінічних (лабораторних та інструментальних) методів, проводили збір епідеміологічного анамнезу, анкетування хворих, серологічний аналіз на визначення antiHCV IgM, IgG cor, IgG NS3, IgG NS4, IgG NS5, генотипування, молекулярну гібридизацію (полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР)) віруса та індивіда з подальшим генотипуванням TLR4 з мононуклеотидною заміною +3725 G/C та статистичний аналіз.

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що досліджена розповсюдженість алельного поліморфізму rs11536889 +3725G/C гена TLR4 в популяційній вибірці індивідів з Північно-Західного регіону України, визначені особливості його впливу на клінічні та лабораторно-інструментальні показники перебігу захворювання, досліджена його асоціація з тяжкістю перебігу хронічного гепатиту С та ефективністю лікування, що дозволяє встановити ряд факторів, які мають прогностично несприятливий вплив на перебіг даного захворювання.

Встановлено, що особи, які є носіями алелю С (генотипи СС і GC) мають більш виражені клінічні прояви астено-вегеативного (1,5 рази; $p<0,05$), диспептичного (2,5 рази; $p<0,05$), холестатичного (1,5 рази; $p<0,05$) та геморагічного синдромів (2,1 рази; $p<0,05$). Індивіди носії генотипів СС і GC rs11536889 +3725G/C гена TLR4 мають достовірно важчий перебіг ХГС ніж індивіди носії генотипу GG за основними показниками цитолітичного (1,8 рази; $p<0,05$), холестатичного синдромів (1,6 рази; $p<0,05$) та синдрому печінково-клітинної недостатності (1,2 рази; $p<0,05$). При багатофакторному кореляційному аналізі визначений сильний кореляційний зв'язок між

основними біохімічними маркерами ураження печінки та наявністю мінорного алелю С rs11536889 +3725G/C гена TLR4 (r (Спірмена) = 0,41-0,56).

Вперше описано, що хворі індивіди-носії алеля +3725 С гена TLR4 (генотипи GC та CC) мають більше ніж в чотири рази вищий показник вірусологічного навантаження (OR = 4,16; ДІ 95%: 1,701 - 10,172) ніж монозиготні носії алелю +3725 G (генотип GG). Алель С +3725 G/C гена TLR4 в моно- і гетерозиготних варіантах генотипів асоціюється з винекненням вираженого фіброзу (F 3-4) у хворих на ХГС (r(Spearman)=0.97; p<0,0001). Встановлено, що індивіди-носії алеля +3725 С гена TLR4 (генотипи GC та CC) мають в 4 рази вищий ризик розвитку тяжкого ступеню фіброзу (OR = 4,053; ДІ 95%: 1,691 - 9,717) ніж монозиготні носії алелю +3725 G (генотип GG).

Практична цінність результатів дослідження полягає в оптимізації диференційованого підходу до діагностики та вибору тактики лікування хронічного гепатиту С з урахуванням генетичних факторів, що в комплексі дає змогу спрогнозувати ризик важкого перебігу захворювання.

Ключові слова: хронічний гепатит С, фіброз, вірусне навантаження, біохімічні показники, алельний поліморфізм, Toll-подібний рецептор 4, клінічний перебіг, прогнозування.

Список публікацій здобувача.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Кучеренко, А. М., Мороз, Л. В., Бевз, Т. І., Булавенко, В. І., Антипкін, Ю. Г., Березенко, В. С., Диба, М. Б., Городна, О. В., & Лівщиць, Л. А. (2019). Дослідження поліморфізму rs11536889+ 3725G/C гена TLR4 у пацієнтів з автоімунним та хронічним вірусним гепатитом. *Цитология и генетика*, 53(4), 41-49. (*Дисертанту належить статистична обробка отриманих даних, описання отриманих результатів, приймав участь в аналізі результатів і формулюванні висновків*).

2. Bevz, T. I., Kyrychenko, D. F., & Martynyuk, G. A. (2019). The value of polymorphism+ 3725G/C TLR4 gene as a marker of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Education, Health and Sport*, 9(10), 328-

336. *(Дисертанту належить узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих даних, описання отриманих результатів, приймав участь в аналізі результатів і формулюванні висновків, технічне оформлення роботи).*

3. Bevz, T. I. (2020). Clinical and epidemiological features of chronic hepatitis C in the North-Western region of Ukraine. *Journal of Education, Health and Sport,* 10(2), 281-290.

4. Bevz, T. I., Martynyuk, G. A., Livshits, L. A., & Demchyshyn, Y. M. (2020). Laboratory-biochemical features of the course of chronic hepatitis C with polymorphism rs11536889 + 3725G/C of TLR-4 gene. *Journal of Education, Health and Sport,* 10(4), 254-261. *(Дисертанту належить узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих даних, описання отриманих результатів, приймав участь в аналізі результатів і формулюванні висновків, технічне оформлення роботи).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Бевз, Т. І., & Мороз, Л. В. (2017). Особливості клінічного перебігу хронічного гепатиту С при поліморфізмі гену TLR4. Програма та тези терапевтичної конференції молодих вчених ВНМУ імені М. І. Пирогова клініки МКЛ №1 м. Вінниці, м. Вінниця, 10 лютого 2017 р. – С. 2. *(Дисертанту належить узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих даних, описання отриманих результатів, приймав участь в аналізі результатів і формулюванні висновків).*

6. Бевз, Т., Мартинюк, Г., Куляс, С., Попович, О., & Медведєва, Л. (2017). Особливості клінічного перебігу та прогнозу хронічного гепатиту С при поліморфізмі гену TLR4. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Суми, 25-26 травня 2017 р. Редакційна колегія: Чемич М. Д., Ільїна В. В., Мороз Л. В. та ін. - Суми: СумДУ, 2017. - С. 29-31. *(Дисертанту статистична обробка отриманих даних, описання отриманих результатів, приймав участь в аналізі результатів і формулюванні висновків, технічне оформлення роботи).*

7. Bevz, T. I. (2018). Clinical course of chronic hepatitis C with TLR4 gene polymorphism. Матеріали XV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2018», м. Вінниця, 18-20 квітня 2018 р. Члени редколегії: Білик О. О., Повшедна Т. Ю., Басінських О. Г. та ін. – С. 291.

8. Хоронжевська, І. С., Бевз, Т. І., & Мартинюк, Г. А. (2018). Молекулярно-генетичний моніторинг за циркуляцією вірусу гепатиту С серед населення Рівненської області. Збірник матеріалів тез науково-практичної конференції (з міжнародною участю) «Громадське здоров'я: проблеми та перспективи розвитку», м. Острог, 29 листопада 2018 р. Члени редколегії: Гущук І. В., Гільман А. Ю., Крайчинська Г. В. та ін. – С. 62-63. *(Дисертанту належить узагальнення літературних джерел, приймав участь в аналізі результатів і формулюванні висновків).*

9. Бевз, Т. І., Мороз, Л. В., & Мартинюк, Г. А. (2019). Значення поліморфізму гена TLR4 як предиктора розвитку тяжкого фіброзу у хворих на хронічний гепатит С. Актуальна інфектологія, 7(2), 40-41. *(Дисертанту належить узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих даних, описання отриманих результатів, приймав участь в аналізі результатів і формулюванні висновків, технічне оформлення роботи).*

10. Бевз, Т. І., Мороз, Л. В., & Мартинюк, Г. А. (2019). Залежність прогресування хронічного гепатиту С від поліморфізму гену TLR4. Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленум ГО "Всеукраїнська асоціація інфекціоністів" «Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи», м. Кропивницький, 3-4 жовтня 2019 р. Члени редколегії: Андрейчин М. А., Васильєва Н. А., Голубовська О. А. та ін. – С. 9-11. *(Дисертанту належить узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих даних, описання отриманих результатів, приймав участь в аналізі результатів і формулюванні висновків, технічне оформлення роботи).*