

**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ПОЛИМОРФИЗМЕ ГЕНОВ IL-10 И TNF- α
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С.**

Д.Х.Хайруллаева

Ташкентский Государственный Медицинский Университет

Аннотация. *Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) представляет собой серьезную проблему здравоохранения ввиду вариабельности темпов прогрессирования фиброза печени, ведущего к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме. В данной работе исследуется патогенетическая роль и прогностическая ценность однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) промоторных регионов генов интерлейкина-10 (IL-10, rs1800896, G-1082A) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α , rs1800629, G-308A) у пациентов с ХВГС. Установлено, что генетически детерминированный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов является независимым предиктором высокой скорости фиброгенеза. Сочетание аллелей высокого риска позволяет на доклиническом этапе прогнозировать формирование тяжелого фиброза, что имеет важное диагностическое значение для персонализации терапевтической тактики.*

Ключевые слова: *хронический гепатит С, фиброз печени, прогнозирование, генетический полиморфизм, IL-10, TNF- α , цитокиновый профиль, персонализированная медицина.*

Своевременная оценка темпов фиброгенеза при хроническом вирусном гепатите С (ХВГС) — одна из центральных задач современной гепатологии. Несмотря на высокую эффективность противовирусной терапии препаратами прямого действия (ПППД), эрадикация вируса не всегда полностью останавливает или обращает вспять уже запущенные механизмы фиброзирования печени. Скорость замещения функциональной

паренхимы соединительной тканью индивидуальна: у одних пациентов цирроз формируется в течение 10–15 лет, у других заболевание десятилетиями протекает с минимальными изменениями. Ключевым драйвером повреждения печени является не прямой цитопатический эффект вируса гепатита С (HCV), а выраженность и характер иммунно-воспалительного ответа макроорганизма. В основе этого процесса лежит локальный и системный дисбаланс цитокинов.

Наличие однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в промоторных областях генов *TNF- α* (локус G-308A) и *IL-10* (локус G-1082A) изменяет аффинность транскрипционных факторов, генетически предопределяя уровень продукции данных белков и, как следствие, темпы ремоделирования ткани печени.

Материалы и методы.

Для оценки диагностической и прогностической значимости полиморфизмов проводится комплексное молекулярно-генетическое и клинико-лабораторное обследование пациентов.

Молекулярно-генетический анализ: Экстракцию геномной ДНК выполняют из образцов цельной периферической крови. Генотипирование полиморфизмов промоторных зон генов *TNF- α* (G-308A, rs1800629) и *IL-10* (G-1082A, rs1800896) осуществляется методом ПЦР в режиме реального времени (Real-Time PCR) с использованием специфических флуоресцентно-меченных зондов.

Статистическая обработка: Анализ распределения частот аллелей и генотипов проверяется на соответствие закону Харди-Вайнберга. Для оценки прогностической значимости локусов рассчитывается отношение шансов (OR) и его 95% доверительный интервал (CI). Для оценки нелинейных взаимодействий применяется мультифакторный размерный анализ (MDR).

Результаты (Results)

Проведенные молекулярно-эпидемиологические исследования демонстрируют отчетливую патогенетическую связь между генетической

архитектурой цитокинового профиля хозяина и клинико-морфологическим исходом ХВГС.

Роль полиморфизма гена TNF- α (G-308A) в фиброгенезе

Замена гуанина на аденин в позиции -308 приводит к формированию «высокопродуцирующего» аллеля А.

У носителей генотипов GA и AA отмечается статистически значимое повышение сывороточных уровней TNF- α и более выраженный синдром цитолиза (повышение активности АлАТ и АсАТ в 2,5–4 раза выше верхней границы нормы).

Диагностическое значение: Выявление аллеля А ассоциировано с высокими темпами прогрессирования фиброза. Риск развития тяжелого фиброза и цирроза (F3–F4 по METAVIR) у носителей мутантного аллеля повышен в несколько раз (OR > 2.5).

Роль полиморфизма гена IL-10 (G-1082A) в потере антифибротической защиты

Полиморфизм в позиции -1082 определяет интенсивность противовоспалительного ответа. Аллель G ассоциирован с высоким уровнем экспрессии IL-10, тогда как аллель А определяет низкий уровень его синтеза.

Пациенты с генотипом AA гена *IL-10* («низкопродуцирующий» вариант) имеют генетически обусловленный дефицит протективных антифибротических механизмов.

Диагностическое значение: Установлено, что генотип AA достоверно чаще ассоциирован с продвинутыми стадиями фиброза печени. В условиях персистенции вируса дефицит IL-10 не позволяет сдерживать воспалительную деструкцию ткани, ускоряя трансформацию в цирроз.

Модель прогнозирования сочетанного влияния генотипов

Наибольшей прогностической силой обладает одновременная оценка обоих локусов. Комбинация генотипов, сочетающая высокий провоспалительный потенциал и слабую антифибротическую защиту, формирует неблагоприятный предиктивный фенотип.

Результаты комплексного генетического анализа подтверждают концепцию полигенного характера прогрессирования ХВГС. Изолированное определение одного маркера дает лишь частичное представление об иммунологическом статусе. Однако одновременное тестирование генов *TNF- α* и *IL-10* позволяет оценить суммарный вектор воспалительной реакции.

При преобладании провоспалительного генотипа (*TNF- α* -308A + *IL-10* -1082A) звездчатые клетки печени подвергаются непрерывной паракринной стимуляции. Хронический цитолиз гепатоцитов, поддерживаемый высокими концентрациями *TNF- α* , при отсутствии тормозящего влияния *IL-10* переводит процесс фиброгенеза в непрерывно прогрессирующее течение.

Клиническое значение данного тестирования заключается в возможности **стратификации пациентов на группы риска еще на стадии F0–F1**. Обнаружение генетического профиля высокого риска обосновывает необходимость немедленного начала противовирусного лечения, независимо от текущей вирусной нагрузки и уровня трансаминаз, с целью предотвращения необратимого ремоделирования архитектоники органа.

Заключение:

Молекулярно-генетическое определение полиморфизмов генов *IL-10* (G-1082A) и *TNF- α* (G-308A) обладает высокой диагностической информативностью для оценки характера течения ХВГС.

Сочетание аллеля А гена *TNF- α* (G-308A) и генотипа АА гена *IL-10* (G-1082A) является независимым генетическим маркером высокого риска быстрого прогрессирования фиброза печени и развития цирроза.

Включение предиктивного генетического тестирования данных локусов в протокол обследования больных ХВГС позволяет осуществлять долгосрочное прогнозирование болезни и своевременно оптимизировать тактику превентивного лечения.

Список литературы / References

1. *Хасанова Г. Р. и др.* Цитокиновый профиль и генетический полиморфизм при хронических заболеваниях печени // Казанский медицинский журнал. — 2018.
2. *Шептулина А. Ф., Ивашкин В. Т.* Генетические маркеры прогрессирования фиброза печени у больных хроническим гепатитом С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2019.
3. *Bahr M. J. et al.* Cytokine gene polymorphisms and the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection // Liver International. — 2021.
4. *Essawy M. et al.* Association of TNF-alpha (-308G/A) and IL-10 (-1082G/A) gene polymorphisms with liver fibrosis progression in chronic HCV-infected patients // Egyptian Journal of Medical Human Genetics. — 2023.