

UDK 616.36-002.2:577.21:575

VIRUS ETIOLOGIYALI JIGAR SIRROZI BILAN XASTALANGANLARDA IL-17A

G-197A GENI POLIMORFIZMINING VIRUSGA QARSHI DAVOLASHDAGI AHAMIYATI

Shodiyeva G.R.

Samarqand Davlat tibbiyot universiteti, Samarqand shahri, O'zbekiston Respublikasi

Annotatsiya.

Dunyo bo'yicha so'nggi yillarda B, C virusli hepatitlar va ularning oqibatlari muhim tibbiy va ijtimoiy muammo bo'lib qolmoqda. Ushbu kasallik bemorlarda uzoq vaqt yaqqol ifodalanmagan simptomlar bilan kechadi va 75 % holatlarda asoratlar rivojlanishi oqibatida klinik belgilar yaqqol namoyon bo'ladi. Kasallik og'ir kechishi, bemorlar hayot sifatining pasayishi va o'lim holatining ortishi bilan tafsiflanadi [1].

Hozirgi davrda viruslarga qarshi bevosita ta'sir qiluvchi dori vositalari bilan davolash samaradorligini baholashda organizmning genetik polimorfizmining prognostik ahamiyati haqida ilmiy izlanishlar keng miqyosda olib borilmoqda. Shu nuqtai nazardan farmakogenetik testlash klinik amaliyot uchun eng istiqbolli va shaxsga yo'naltirilgan tibbiyotning muhim amaliy vositalaridan biri hisoblanadi. Farmakogenetik testlash davolashning samaradorligi va xavfsizligini aniqlashga, hamda eng samarali dorini tanlashga imkon beradi, bu esa adekvat davolash uchun zarur bo'lgan dorilar sonining kamayishiga olib keladi. Farmakogenetik testda bemorlarning genetik xususiyatlari bilan bog'liq farmakologik javob o'zgarishlari aniqlanadi [2].

Ushbu ilmiy tadqiqotda HCV virus etiologyali jigar sirrozi (JS) bilan xastalangan 50 nafar bemorlarda IL-17A G-197A geni rs2275913 lokusi allel variatsiyalarining viruslarga qarshi bevosita ta'sir qiluvchi dori vositalari bilan davolash samaradorligi o'rganildi.

Kalit so'zlar: jigar sirrozi, bemor, farmakogenetik test, genetik polimorfizm.

Аннотация.

В последние годы вирусные гепатиты В и С и их последствия стали значимой медицинской и социальной проблемой во всем мире. У пациентов это заболевание длительно протекает бессимптомно, а в 75% случаев клинические проявления становятся очевидными в связи с развитием осложнений. Заболевание характеризуется тяжелым течением, снижением качества жизни больных и повышенной смертностью [1].

В настоящее время широко проводятся научные исследования прогностического значения генетического полиморфизма организма при оценке эффективности лечения препаратами, непосредственно действующими против вирусов. С этой точки зрения фармакогенетическое тестирование является одним из наиболее перспективных и важных практических инструментов персонализированной медицины для клинической практики. Фармакогенетическое тестирование позволяет определить эффективность и безопасность лечения, а также подобрать наиболее эффективный препарат, что приводит к сокращению количества лекарственных

средств, необходимых для адекватного лечения. В фармакогенетическом тесте определяются изменения фармакологического ответа, связанные с генетическими особенностями пациентов [2].

В данном научном исследовании изучалась эффективность лечения противовирусными препаратами прямого действия при аллельных вариациях локуса rs2275913 гена IL-17A G-197A у 50 пациентов с ЦП HCV вирусной этиологии.

Ключевые слова: цирроз печени, больной, фармакогенетическое тестирование, генетический полиморфизм.

Abstract.

In recent years, viral hepatitis B and C and their consequences have become a significant medical and social problem worldwide. In patients, this disease is asymptomatic for a long time, and in 75% of cases, clinical manifestations become obvious due to the development of complications. The disease is characterized by a severe course, a decrease in the quality of life of patients and increased mortality [1].

Currently, scientific studies are widely conducted on the prognostic significance of the genetic polymorphism of the body in assessing the effectiveness of treatment with drugs directly acting against viruses. From this point of view, pharmacogenetic testing is one of the most promising and important practical tools of personalized medicine for clinical practice. Pharmacogenetic testing allows you to determine the effectiveness and safety of treatment, as well as select the most effective drug, which leads to a reduction in the number of drugs needed for adequate treatment. Pharmacogenetic test determines changes in pharmacological response related to genetic characteristics of patients [2].

This scientific study studied the effectiveness of treatment with direct-acting antivirals with allelic variations of the rs2275913 locus of the IL-17A gene G-197A in 50 patients with HCV LC of viral etiology.

Key words: liver cirrhosis, patient, pharmacogenetic testing, genetic polymorphism.

Kirish. Butun dunyoda taxminan 1,5 milliard inson surunkali jigar kasalliklari bilan og'rig'an bo'lib, so'nggi yillarda Amerika Qo'shma shtatlarida jigar sirrozining tarqalishi va o'lim ko'rsatkichi oshib bormoqda. Hozirgi davrda Gepatit Bga qarshi keng miqiyosda emlash muolajalarining olib borilishi va HCV virus etiologiyali jigar sirrozini viruslarga qarshi davo tadbirlarining amalga oshirilishiga qaramasdan JSning tarqalishi ortib bormoqda. Ushbu jarayonda in'eksion narkotiklarni qabul qilishning ortishi, virusli hepatitlar, alkogolni su'istemol qilish katta havf tug'dirmoqda [8]. JS kasalligining oxirgi bosqichlarida bemorlarning 5 yillik umr ko'rishi 5-10 %ni tashkil etadi. Bemorlarga tashxis qo'yilgach, 10 yil davomida o'lim ko'rsatkichi 34-66 % bo'lib, ushbu jarayon kasallikning etiologiyasiga va davolash jarayoniga bog'liqdir [4].

Butun dunyoda JS o'lim ko'rsatkichi bo'yicha 11-o'rinda turadi, biroq 40-60 yoshdagilar orasida o'lim soni bo'yicha, yurak-qon tomir va onkologik kasalliklardan keyin 3-o'rinda turadi. Jigar kasalliklari tufayli har yili 2 million kishi hayotdan ko'z yumadi. Hozirgi davrda 296 million kishi surunkali HBV infeksiyasi bilan va 58 million inson surunkali HCV infeksiyasini tashuvchi hisoblanadi. 2019 yildagi ma'lumotlarha ko'ra 1,5 million kishi ilk marta HBV va HCV infeksiyasi bilan kasallangan. JSni davolash narxi bir oz qimmat hisoblanib, 2016 yilda Amerika Qo'shma Shtatlarida jigar kasalliklarini davolash uchun sarflangan xarajatlar 32,5 milliard dollarni tashkil etgan.

Butun jahon sog'liqni saqlash tashkilotining ma'lumotlariga ko'ra dunyo bo'yicha Afrika mintaqasida HBV infeksiyasi bilan kasallanish 7,5 %ni tashkil etadi, Amerikada 0,5 %, Evropa bo'yicha 1,5 %, G'arbiy Tinch okeani

mintaqasida 5,9 %ni tashkil etgan. HBV infeksiyasi Afrika mintaqasida 5 yoshdan kichik bolalar orasida 2,5 %ni tashkil etadi.

Umumiy aholi orasida HCV infeksiyasi bilan kasallanish Afrikada taxminan 9,3 million nafar, Amerikada 4,8 million kishi va Janubiy sharqiy Osiyo mintaqasida 10 million, hamda Evropa bo'yicha 12,5 million kishini tashkil etadi. O'z navbatida yuqoridagi ko'rsatkichlarga asosan, HBV va HCV infeksiyasining Afrika mintaqasida nisbatan keng tarqalganligini ko'rish mumkin [5].

Virusli hepatit B va C xastaligida sitokin tizimida bir qator o'zgarishlar kuzatiladi. Ushbu jarayonda kasalliklarning patogeneza Th1 va Th2 limfotsitlari va makrofaglar tomonidan ishlab chiqariladigan sitokinlar tizimida disbalans kuzatilishi va kasallikning boshlashg'ich davrida yallig'lanishga qarshi sitokinlar miqdorining ortishi bilan kechadi va bu – patogenning faolligini bildiradi [3].

Hozirgi kunda HCV infeksiyasi uchun viruslarga qarshi davolashda farmakologik javobning o'zgaruvchanligi bilan yagona nukleotid o'rnini bosuvchi polimorfizmlarning bog'liqligi to'g'risida ishonchli ma'lumotlar kam sonli polimorfizmlar uchun aniqlangan. Shuning uchun immunitetning virusga qarshi mexanizmlari va HCVning yo'q qilishi uchun mas'ul bo'lgan muayyan gen variantlarini qidirish va insonlarning turli populyatsiyalarida surunkali HCV infeksiyali bemorlarda viruslarga qarshi davolashga farmakologik

javobning o'zgaruvchanligi bilan bog'liqligi zamonaviy tibbiyotning dolzarb muammolaridan biridir.

Ushbu tadqiqotda HCV virus etiologiyali JS bilan bemorlarda IL-17A G-197A gen rs2275913 lokusi turli allel variatsiyalarini davolashda, viruslarga qarshi bevosita ta'sir qiluvchi dori vositalaridan - sofosbuvir/daklatasvirning samaradorligini tahlil qilingan. Ushbu jarayonda bemorlarning genetik xususiyatlari bilan bog'liq bo'lgan, davolashdan so'ng farmakologik javob natijasidagi o'zgarishlarni aniqlaydigan farmakogenetik testning ahamiyati muhim hisoblanadi.

Material va metodlar. Ilmiy tadqiqot 2021-2024 yillar davomida Samarqand viloyat yuqumli kasalliklar klinik shifoxonasi Gepatologiya bo'limida olib borildi. Ilmiy tadqiqotga HCV virus etiologiyali JS bilan xastalangan 50 nafar bemor va nazorat guruhida 40 nafar sog'lom kishilar qamrab olindi. Tekshirilgan bemorlarning ayol jinsida 31 nafar (62 %) va 19 nafar erkak (38 %) qamrab olindi va bemorlarning ko'p qismi ayol jinsiga to'g'ri keldi. Bemorlarni JSSTning yosh bo'yicha tasnifiga ko'ra tahlil qilinganda: erkaklarning aksariyat qismi 8 nafari 30-39 yosh guruhida, ayollarning 13 nafari 40-49 yosh guruhida edi. Erkaklarning o'rtacha yoshi $43,5 \pm 1,35$ yosh, ayollarning o'rtacha yoshi $41,1 \pm 1,5$ to'g'ri keldi (1-jadval).

1-jadval

Bemorlarning jinsi va yoshi bo'yicha taqsimlanishi

Yoshi	Jinsi			
	Erkaklar		Ayollar	
	abs.	%	abs.	%
20-29	2	11	3	10
30-39	8	42	9	29
40-49	5	26	13	42
50-59	3	16	4	13
60 dan katta	1	5	2	6
Jami:	19	38	31	62

Molekulyar-genetik tekshirish O'zbekiston Respublikasi Fanlar Akademiyasi Immunologiya va inson genomikasi instituti hujayra terapiyasi bo'limida o'tkazildi. Ushbu tadqiqot uchun shaxslarni tanlashda ularning uch avlod-dagi millati hisobga olingan. Ushbu tekshirish usuli quyidagi bosqichlardan tashkil topdi:

1. Periferik qonni yig'ish;
2. DNK genomini ajratib olish;
3. PZR o'tkazish;
4. Elektroforez o'tkazish va natijalarning vizualizatsiyasi.

Olingan ma'lumotlarga Pentium-IV shaxsiy kompyuterida statistik qayta ishlash uchun amaliy dasturlar paketiga ega «Microsoft Exel» 2013 dasturiy paketi yordamida "Ma'lu-

Hozirgi vaqtda surunkali gepatit C bilan og'rigan barcha bemorlarga, boshqa sabablarga ko'ra o'lim xavfi yuqori bo'lmagan holatda, interferonsiz, bevosita ta'sir qiluvchi viruslarga qarshi dori vositalari (direct-acting antivirals (DAA)), bilan 8 haftadan 24 haftaga qadar davolash tavsiya etiladi [6]. Jigar to'qimasining zararlanish og'irlik darajasiga ko'ra asoratlari xavfi yuqori bo'lgan bemorlarda davolash uslubi tezkor ravishda tahlil qilinadi [7].

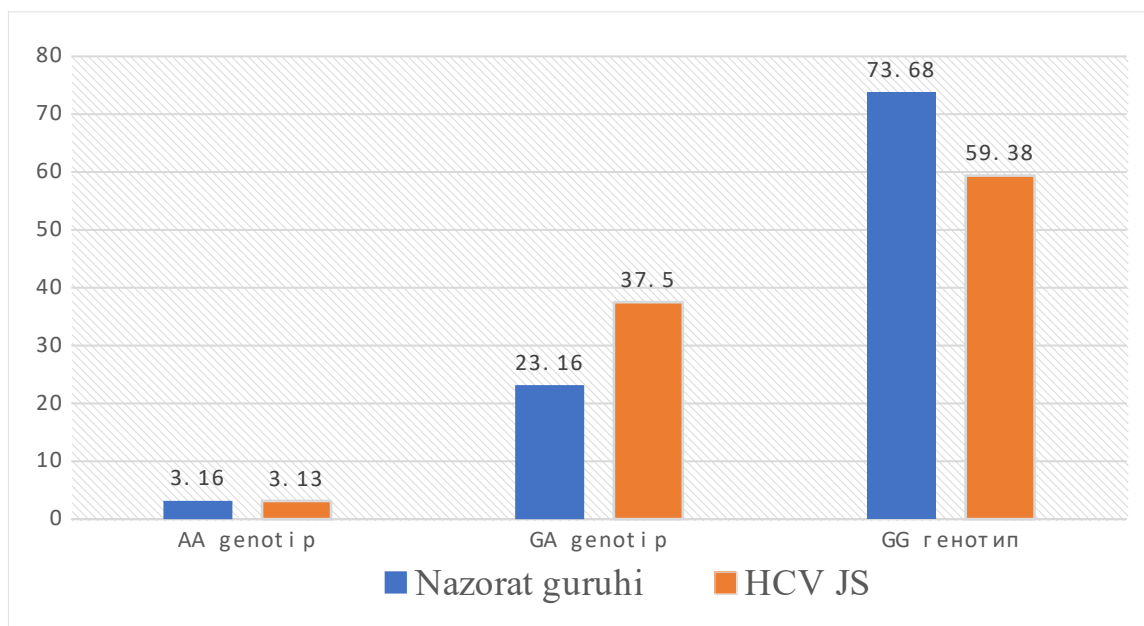
HCV virus etiologiyali JS da kompensatsiya bosqichlarida Sofosbuvir 400 mg, Daklatasvir 60 mg 1 tabletkadan 1 mahal kuniga, ovqatdan 1-2 soat keyin 12 hafta va 24 hafta davomida qo'llandi. Asosiy guruhdagi barcha bemorlarga jigar sirrozining og'irlik darajasi, sinfi va asoratlarning rivojlanishiga

motlar tahlili", "Tavsifiy statistika" bo'limi bilan qayta ishlandi. Olingan ma'lumotlarni statistik qayta ishlash quyidagi parametrlarni hisoblash orqali olib borildi: O'rganilayotgan ko'rsatkichning o'rtacha arifmetik qiymatini (M), standart og'ish (G), o'rtacha standart xato (m), nisbiy qiymatlarni (chastota%) hisoblashda variatsion parametrik va parametrik bo'lmagan statistika usullari qo'llanildi. O'rtacha qiymatlarni taqqoslashda olingan o'lchovlarning statistik ahamiyati taqsimotning normalligini tekshirishda xatolik ehtimolini (p) hisoblash bilan Student mezonini (t) bilan aniqlandi. Muhimlik darajasi $p < 0,05$ statistik ahamiyatga ega o'zgarishlar sifatida qabul qilindi.

qarab an'anaviy davo muolajalari tavsiya etildi. Bemorlarga asosan etiotrop va patogenetik, bemorning umumiy holatiga qarab simptomatik davo muolajalari qo'llandi.

Tadqiqot natijalari.

HCV virus etiologiyali JS bilan bemorlarda IL-17 A (rs2275913) geni G/G genotipi bemorlarda 59,38 % uchradi va nazorat guruhida 73,68% uchrab, ushbu genotip sog'lom guruhga nisbatan kam uchradi. IL-17 A G-197A geni rs2275913 bir nukleotid polimorfizmini o'rganish natijasida ma'lum bo'ldiki, o'zbek populyatsiyasida ushbu polimorfizm HCV infeksiyasiga moyillik nuqtai nazaridan prognostik ahamiyatga ega emas. (1-rasm).



1-rasm. HCV virus etilogiyali jigar sirrozi bilan xastalanganlarda va nazorat guruhida IL-17 A geni allel variatsiyalarining uchrash chastotasi

Viruslarga qarshi davolash samaradorligini aniqlashda IL-17A G179A geni rs2275913 lokusida allel variatsiyalarining virusologik javob hususiyatiga ko'ra bir qator farqlar aniqlandi. Barqaror virusologik javob (BVJ)

kuzatilgan bemorlar guruhida ko'pincha GG allel juftligi aniqlandi. BVJda GG genotip dastlabki javob kuzatilmagan guruhga nisbatan 5,5 marta ($p < 0.001$) ko'p uchradi (2-jadval).

2-jadval
Bemorlarda viruslarga qarshi davolashda turlicha javob kuzatilishida IL-17 A geni allel variatsiyalarining uchrash chastotasi

Genotip/gen alleli		BVJ, n=24	DJK, n=8	OR (95% CI)
IL-17 A rs2275913	G/G	91,67%-22	50,0%-4	8.2
	A/G	8,33%-2	37,5%-3	1,028- 66,195
	A/A	0,00%-0	12,5%-1	Infinity
	G/G+A/G	100%-24	87,5%-7	0,000- NaN
	A	4,16%-2	31,25%-5	0,096
	G	95,84%-46	68,75%-11	0,016- 0,560

IL-17A genining A/G genotipi HCV-1-genotipi bilan kasallangan va dastlabki virusologik javob kuzatilmagan bemorlarda sezilarli darajada ko'proq aniqlandi ($p < 0,01$) (37,5% ga nisbatan 8,33%, $p < 0,05$). IL-17A genining A/A genotipi, viruslarga qarshi davolash natijasida, barqaror virusologik javobga ega bo'lgan guruhga nisbatan ($p < 0,01$) dastlabki javob kuzatilmagan guruhda ko'proq uchradi.

Davolashning muhim qismi davolash samaradorligining monitoringidir. Bemorlarda

infeksiyaning qanchalik yaxshi pasayganligini aniqlash maqsadida, muntazam ravishda virusli yuklama testi aniqlandi. Barqaror virusologik javobni (BVJ) tasdiqlash uchun HCV RNKni 12 haftalik davolash tugaganidan keyin aniqlanadi. Ma'lum genlarning genotiplanishini o'rganish, xususan, IL-17A G179A geni (rs2275913) muhim hisoblanadi. Ushbu genetik polimorfizm viruslarga qarshi davoga (VQD) ta'sir qilishi mumkin. G/G va A/G genotiplarini tashish: ushbu genotiplarga ega bo'lgan HCV

birinchi genotipi bilan kasallangan bemorlarda barqaror virusologik javob kuzatiladi. A/A genotipini tashish HCV etiologiyali jigar sirrozi bilan xastalanganlarda VQD natijalarining salbiy oqibatlarining bashoratchisi hisoblanadi. A/A genotipini tashuvchilarda grazoprevir, pi-brentasvir, ledipasvir kabi bevosita viruslarga qarshi preparatlarni yoki davolashning ikkinchi qatoridagi boshqa dori vositalarini qo'llash tavsia etiladi.

Muhokama. HCV virus etiologiyali jigar sirrozi bilan bemorlarda IL-17A G179A (rs2275913) genini genotiplash shuni ko'rsatdiki, G/G va A/G genotiplarini tashish, davolashga barqaror virusologik javob berishning yuqori ehtimoli bilan bog'liq bo'lib, A/A

genotipini tashuvchilarda esa Sofosbuvir/Daklatasvir kabi viruslarga qarshi bevosita dori vositalari bilan davolashga salbiy natijani bashorat qiladi. G/G va A/G genotiplarini tashuvchilarda ushbu davolashga barqaror virusologik javob ehtimoli yuqori, A/A genotipini tashuvchilarda esa ikkinchi qator dori vositalaridan foydalanishni talab qiladi.

Xulosa. Tadqiqotda olingan natijalarga ko'ra, kamida bitta A allelining (A/G yoki A/A) paydo bo'lishi bilan barqaror virusologik javobga erishish ehtimoli kamaydi. IL-17A geni polimorf lokuslarining turli xil allel o'zgarishlari o'rtasidagi assotsiatsiyalar, IL-17A genotiplaridagi farqlar A/G juftlariga bog'liqligini ko'rsatdi.

ADABIYOTLAR:

10. Бакулин Игорь Геннадьевич, Оганезова Инна Андреевна, Скалинская Екатерина Васильевна, Сказыбаева Екатерина Васильевна ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ И УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ ОСЛОЖНЕНИЙ // Терапевтический архив. 2021. №8.
11. Сычев Д. А. / Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике. // Качественная клиническая практика. 2021., С.11-24.
12. Скуратов А. Г., Лызиков А. Н., Воропаев Е. В., Осипкина О. В. Уровень интерлейкина-6 как показатель тяжести цирроза печени и портальной гипертензии // Проблемы здоровья и экологии. 2016. №4 (50).
13. Цирроз печени // Википедия, свободная энциклопедия. 2024.
14. Global burden of liver disease: 2023 update, Devarbhavi, Harshad et al. Journal Journal of Hepatology, Volume 79, Issue 2, 516 – 537.
15. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C // AASLD-IDSA. 2017. 12 April.P.1-10.
16. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. // Journal Hepatology 2015. Vol. 62, № 3.P. 932–954.
17. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Nov;18(12):2650-2666.