



## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА G308A ГЕНА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ

Каххаров А.Н, Салахиддинов С.З  
Василевский Э.А, Дадабаев О.Т

Андижанский государственный медицинский институт, г. Андижан, Узбекистан  
[abdukahar721@gmail.com](mailto:abdukahar721@gmail.com)

**Актуальность.** Хронический гепатит С (ХГС) затрагивает более 58 миллионов человек и остаётся одной из ведущих причин формирования цирроза печени (ЦП) в глобальном масштабе (WHO, 2024). Скорость прогрессирования фиброза варьирует между пациентами в широких пределах, и эта гетерогенность в значительной мере определяется генетическим фоном макроорганизма. Фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) является центральным медиатором воспалительного каскада в печени, стимулирующим апоптоз гепатоцитов и активацию звёздчатых клеток Ито. Полиморфизм G308A (rs1800629) расположен в промоторной области гена и влияет на уровень транскрипции цитокина. Бадер Эль Дин Н.Г. и соавт. (2016) установили, что генотипы GA и AA достоверно ассоциированы с воспалением, стеатозом и прогрессированием фиброза у египетских больных HCV-генотипа 4. Метаанализ Чжэн М. и соавт. (2023) подтвердил ассоциацию полиморфизмов семейства TNF- $\alpha$  с риском ЦП на выборке свыше 3000 пациентов. Вместе с тем данные по центральноазиатским популяциям практически отсутствуют.

**Цель данного** исследования состоит в оценке распределения генотипов полиморфизма G308A гена TNF- $\alpha$  у больных ХГС в зависимости от наличия ЦП и в определении связи генотипа с клинико-лабораторными показателями тяжести заболевания.

**Материал и методы.** Исследование проведено на базе клиники Андижанского государственного медицинского института (2021-2025). Обследованы 93 больных ХГС с подтверждённым диагнозом (антитела к HCV методом ИФА, HCV РНК методом ПЦР в реальном времени). Стадия фиброза верифицирована транзитной эластографией (FibroScan, Echosens, Франция) по классификации METAVIR. Пациенты распределены на две группы: I группа включила 48 больных без ЦП (F0-F3), II группа объединила 45 пациентов с верифицированным ЦП (F4). Контрольную группу составили 80 практически здоровых лиц. Критериями исключения являлись следующие показатели

коинфекция HBV или ВИЧ, злоупотребление алкоголем, аутоиммунные заболевания печени. Генотипирование G308A (rs1800629) выполнено методом ПЦР в реальном времени с аллель-специфическими TaqMan-зондами (CFX96, Bio-Rad). Статистическая обработка включала определение критерия  $\chi^2$  Пирсона, расчёт отношения шансов (ОШ) и относительного риска с 95% доверительным интервалом (ДИ), тест Кохрана-Армитажа. Так же проверено соответствие равновесию Харди-Вайнберга (РХВ) в контроле. Достоверность данных определялась при  $p < 0,05$  (EASL, 2021).

**Результаты и обсуждение.** Распределение генотипов в контроле соответствовало РХВ ( $\chi^2 = 0,23$ ;  $p = 0,63$ ). Гетерозиготный генотип GA выявлен у 55,6% больных ЦП против 37,5% в контроле (ОШ = 2,09; 95% ДИ 1,02-4,28;  $p = 0,04$ ). Уровень протективного генотипа GG снижался от 57,5% в контроле до 31,1% при ЦП (ОШ = 0,33; 95% ДИ 0,15-0,72;  $p = 0,006$ ). Было установлено линейное нарастание частоты рискованной аллели A генетического полиморфизма G308A гена TNF- $\alpha$  - 23,8% в контроле, 32,3% в I группе и 41,1% во II группе. Тест Кохрана-Армитажа подтвердил достоверность данных ( $\chi^2 = 7,89$ ;  $p = 0,005$ ). Различие между двумя клиническими группами также оказалось значимым ( $\chi^2 = 3,91$ ;  $p = 0,048$ ), что свидетельствует о способности данного маркера разграничивать не только больных и здоровых, но и различные стадии фиброза.

Внутри II группы носители аллели A (генотипы GA и AA) генетического полиморфизма G308A гена TNF- $\alpha$  демонстрировали достоверно более тяжёлое течение заболевания по сравнению с носителями гомозигот GG. У них балл MELD составил  $16,7 \pm 4,9$  против  $13,2 \pm 3,6$  ( $p < 0,05$ ), балл по Чайлд-Пью  $8,2 \pm 2,6$  против  $6,9 \pm 1,8$  ( $p < 0,05$ ), уровень билирубин  $40,3 \pm 19,6$  против  $29,4 \pm 12,8$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), альбумин  $28,6 \pm 6,8$  против  $32,8 \pm 5,1$  г/л ( $p < 0,05$ ). Кроме того, уровень тромбоцитов у носителей аллели A оказался ниже ( $96 \pm 38$  против  $121 \pm 44 \times 10^9$ /л;  $p < 0,05$ ), что косвенно свидетельствует о более выраженном гиперспленизме и, следовательно, более выраженной портальной гипертензии. Среди пациентов с ЦП класса C по Чайлд-Пью ( $n = 7$ ) генотип GA или AA полиморфизма G308A гена TNF- $\alpha$  был обнаружен у шести (85,7%) пациентов, тогда как в классе A ( $n = 21$ ) его частота составила 47,6%. Это что подтверждает нарастание генетического вклада аллели A по мере утяжеления декомпенсации.

Полученные данные согласуются с результатами Bader El Din N.G. (2016), которые на выборке 120 больных HCV-генотипа 4 показали, что носительство аллели A является независимым фактором риска фиброза (ОШ = 2,84;  $p = 0,034$ ), стеатоза (ОШ = 4,49;  $p = 0,010$ ) и воспалительной активности (ОШ = 3,78;  $p = 0,009$ ). Метаанализ Zheng M. (2023), объединивший данные 18 исследований с общей выборкой свыше 3000 пациентов, выявил, что при HCV-ассоциированном ЦП ОШ для генотипа AA достигает 3,02 (95% ДИ 1,15-7,88), что указывает на

рецессивный компонент эффекта аллели А. Частота аллели А в нашей контрольной группе (23,8%) близка к значениям, описанным для европейских популяций (20-25%), и отличается от данных по восточноазиатским когортам (10-15%), что отражает промежуточный этногенетический профиль населения Центральной Азии.

**Заключение.** Полиморфизм G308A гена TNF- $\alpha$  достоверно ассоциирован с ЦП при ХГС в центральноазиатской популяции. Генотип GA сопряжён с двукратным повышением шансов формирования цирроза печени. Аллель А демонстрирует линейную зависимость прогрессирования по мере утяжеления заболевания, а её носители имеют более тяжёлое течение по шкалам MELD и Чайлд-Пью. Таким образом, проведение генотипирования TNF- $\alpha$  (G308A) целесообразно для прогностической стратификации больных ХГС и прогнозирования риска формирования ЦП.