

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Рябоконь Ю.Ю., Калашник К.В., Камишний О.М., Рябоконь О.В., 2018  
УДК 616.36-002.2-036+616.13/14-002-02]-097  
DOI 10.11603/1681-2727.2018.2.9032

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

## 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 разу 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 противірусній 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  $\chi^2$ .

### 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 підбербер'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 триади 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 %)
Триада 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 %) хворих, p>0,05).

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.

## 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.

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- $\alpha$  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.

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- $\alpha$  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.