

УДК[616.36-002:616.98]- 085.281

Кириченко Т.С., Коваль Т.І.

РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ TOLL - ПОДІБНОГО РЕЦЕПТОРА 4 У КЛІНІЧНОМУ ПЕРЕБІГУ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ПРИ ВІЛ/ХГС КО-ІНФЕКЦІЇ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

Враховуючи поліморфізм Asp299Gly гена TLR-4, у статті наведені результати клініко-лабораторного обстеження пацієнтів з моноінфекцією ХГС, ВІЛ/ХГС ко-інфекцією та з'ясована ефективність протівірусної терапії ХГС. У хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС при генотипі AG відмічається тяжчий перебіг гепатиту з вираженою активністю. В усіх хворих з генотипом AG була відсутня відповідь на протівірусну терапію ХГС.

Ключові слова: ВІЛ, хронічний гепатит С, ко-інфекція, протівірусна терапія, toll-подібний рецептор 4.

Робота є фрагментом НДР академії «Визначення ролі поліморфізму Toll-подібних рецепторів у механізмах розвитку імуносередкованих захворювань» № державної реєстрації 0109U001629.

Вступ

Активність хронічного гепатиту С (ХГС) зростає паралельно до глибини імунodefіциту і клінічної стадії ВІЛ-інфекції, тому що ко-інфікування ВІЛ сприяє активній реплікації вірусу гепатиту С (ВГС) [1, 2]. Важливо якомога раніше призначати протівірусне лікування ХГС всім ВІЛ-інфікованим пацієнтам, які його потребують [3-6].

Toll-like ресептор (TLR) – це рецептори вродженої імунної системи, що відіграють важливу роль у захисті макроорганізму від інфекційних агентів. Вони розпізнають патогени і, активуючись, збільшують локальний синтез прозапальних цитокінів, простагландинів, хемокінів, що запускають механізм реалізації запальної відповіді. Поліморфізм одиничних нуклеотидів (single nucleotide polymorphism- SNP) впливає на індивідуальні особливості імунітету. Відомо, що функціональний поліморфізм генів, відповідальних за розпізнавання патогена і реалізацію початкових етапів запалення, впливає на характер перебігу захисних реакцій і схильність до ряду захворювань. Загальним для функціонального поліморфізму генів TLR є зниження здатності розпізнавання відповідних лігандів, що спричиняє менш виражену активацію клітин після зустрічі з патогенами. Безумовно, наведені дані свідчать лише про схильність індивідуумів з конкретними SNP до того чи іншого захворювання або характеру його перебігу. На сьогодні вивчення поліморфізму генів регуляторних молекул запалення набуває особливої актуальності. Знання їх ролі в патогенезі багатьох захворювань, у тому числі ХГС, разом із досягненнями сучасної геноміки, дозволяє з одного боку прогнозувати ризик розвитку патології або тяжкість її перебігу, з іншого - підібрати специфічну терапію для конкретного пацієнта [7].

Експериментальні дослідження свідчать, що розпізнавання ВГС імунними клітинами відбувається через TLR-4 [8]. Виявлено, що поліморфізм TLR-4 призводить до зростання ризику фіброзу печінки [9]. Існує взаємозв'язок між наявним поліморфізмом TLR4, коли відбувається заміна аспарагінової амінокислоти на гліцинову (Asp299Gly), у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з СД-4 нижче 100 та зростанням ризику виникнення серйозних інфекцій, а також високим вірусним навантаженням, темпом зменшення СД-4 клітин, прогресуванням до СНІДу [10-12]. Однак вплив поліморфізму TLR-4 на перебіг та ефективність протівірусної терапії ХГС у ВІЛ/ХГС ко-інфікованих

пацієнтів залишається не з'ясованим.

Мета - з'ясувати клініко-лабораторні характеристики та оцінити ефективність протівірусної терапії ХГС у ко-інфікованих пацієнтів залежно від варіантів генотипу TLR-4.

Матеріали та методи дослідження

Для реалізації поставленої мети обстежено 12 ВІЛ/ХГС ко-інфікованих, 29 осіб з моноінфекцією ХГС. Діагноз ВІЛ та ХГС встановлювали згідно міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) і міжнародної класифікації хвороб печінки (Лос-Анджелес, 1994) та верифікували виявленням специфічних серологічних та молекулярно-біологічних маркерів ВІЛ, ХГС. У всіх пацієнтів з ХГС протягом понад шість місяців виявлялися в крові anti-HCV методом ІФА (тест-системи «DIA-HCV» АТЗТ НВК «Діапрофмед», Україна та НВО «Диагностические системы», Росія) та РНК HCV методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (тест-системи «Ампли-Сенс HCV-240s/ВКО-440», Росія). Антитіла до ВІЛ виявлялися в крові методом ІФА (тест-системи Labsistem, Нідерланди). Для визначення поліморфізму Asp299Gly гена TLR-4 проводили аналіз поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ-аналіз) методом ПЛР. За віковим, статевим складом та тривалістю інфікування ВГС групи обстежених хворих були рівноцінними, всім проведено загальноклінічне обстеження, проаналізовані дані амбулаторних карт, виконані біохімічні, імунологічні, вірусологічні дослідження. Для лікування ХГС призначався пегінерферон α -2b (ПЕГ-інтрон) у дозі 1,5 мкг/кг/тиждень підшкірно у комбінації з рибавіріном (Ребетол) у дозі 800-1200 мг залежно від маси тіла та від генотипу ВГС протягом 24-48 тижнів.

Для статистичної обробки результатів використовували параметричні та непараметричні методи варіаційної статистики. Для пояснення закономірностей змін параметрів та доведення їх зв'язаності застосовували кореляційний аналіз. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та обговорення

Проведені дослідження показали, що у обстежених виявлялися 2 варіанта генотипу TLR 4 – AA, AG. У хворих на ХГС та ко-інфекцією ВІЛ/ХГС генотипи AA і AG реєструвалися з такою частотою: ХГС – 89,7% та 10,3%, ВІЛ/ХГС - 91,7% та 8,3% відповідно (табл. 1).

Таблиця 1
Розподіл поліморфізму гена TLR4 Asp299Gly у обстежених, % (n)

Генотип TLR-4	ВІЛ/ХГС (n=12)	ХГС (n = 29)
AA	91,7 (11)*	89,7 (27)**
AG	8,3 (1)	10,3 (2)

Примітка: *p1 – в групі хворих ВІЛ/ХГС (p1<0,05), **p2 – в групі хворих з ХГС (p2<0,05)

Порівняльний аналіз клінічних проявів показав, що у пацієнтів з генотипом AG як при моноінфекції ХГС, так і при коінфекції ВІЛ/ХГС ознаки астено-вегетативного, больового, диспепсичного синдромів

виявлялися стовідсотково, тоді як при генотипі AA – вірогідно рідше: при ХГС – 66,7%, 75%, 48%, при коінфекції ВІЛ/ХГС – 82%, 64 % та 18% обстежених відповідно. Гепатомегалія та спленомегалія достовірно частіше виявлялась у пацієнтів з генотипом AG (табл. 2). Основними клінічними ознаками астено-вегетативного синдрому були загальна слабкість, швидка втомлюваність, періодичний головний біль, зниження працездатності, больового - важкість та біль в правому, лівому підребр'ях, за ходом петель кишечника, диспепсичного – гіркота в роті, зниження апетиту, нудота, пронос.

Таблиця 2
Клінічна характеристика хворих на початку призначення противірусної терапії ХГС, % (n)

Клінічні симптоми/ генотип TLR-4	ВІЛ/ХГС, n=12		ХГС, n=29	
	AA	AG	AA	AG
Астено-вегетативний синдром	82(9)	100 (1)	66,7(18)	100 (2)**
Больовий синдром	64 (7)	100(1)*	75(20)	100 (2)**
Диспепсичний синдром	18 (2)	100 (1)*	48(13)	100(2)**
Гепатомегалія	73(8)	100 (1)	78(21)	100 (2)
Спленомегалія	33,3(4)	100 (1)*	34,5(10)	50 (1)

Примітка: *p1 – в групі хворих ВІЛ/ХГС (p1<0,05), **p2 – в групі хворих з ХГС (p2<0,05)

При генотипі AG, порівняно з генотипом AA, у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ХГС, спостерігалися більш виражені ознаки цитолітичного синдрому, що підтверджувалося даними кореляційного аналізу -

наявністю достовірних прямих кореляційних зв'язків між генотипом AG і тяжкістю перебігу гепатиту, а також показниками АлАТ, АсАТ і ГГТП (табл. 3).

Таблиця 3
Лабораторні показники хворих на початку призначення противірусної терапії ХГС

Показники/ частота генотипу	ВІЛ/ХГС, n=12		ХГС, n=29	
	AA	AG	AA	AG
Білірубін, мкмоль/л	13,41±6,33	11,37±3,23	15,13±4,32	12,24±3,91
АлАт, Од/л	62±4,21	184±2,03*	54±3,69	88±4,01**
АсАт, Од/л	46±5,82	99±1,05*	42±2,23	73±3,31**
ГГТП, Мо/л	136±5,36	430±3,01*	94±6,41	162±5,2**
Лужна фосфатаза, Мо/л	137±2,01	154±3,37	121±5,21	139±6,47
Тимолова проба, Од	5±1,01	7±2,02	7±2,21	8±3,08

Примітка: *p1 – в групі хворих ВІЛ/ХГС (p1<0,05), **p2 – в групі хворих з ХГС (p2<0,05)

На фоні противірусного лікування ХГС у всіх ВІЛ/ХГС коінфікованих пацієнтів мало місце зниження кількості CD-4 лімфоцитів, проте клінічних ознак прогресування ВІЛ-інфекції відмічено не було.

Клініко-лабораторні прояви побічної дії противірусної терапії (ПВТ) достовірно частіше реєстрували у пацієнтів з генотипом AG як при моноінфекції ХГС, так і при коінфекції ВІЛ/ХГС (табл.4). Основними проявами побічної дії ПВТ були псевдогрипозний синдром, порушення настрою та сну, зниження маси тіла, поява анемії, лейкопенії.

Таблиця 4
Клініко-лабораторні прояви побічної дії противірусної терапії, % (n)

Небажані прояви	ВІЛ/ХГС, n=12		ХГС, n=29	
	AA	AG	AA	AG
Псевдогрипозний синдром	66,7(8)	100(1)*	75,8(22)	100 (2)**
Порушення настрою	63,6(7)	100(1)*	6,8(2)	100 (2)**
Зниження маси тіла	41,7(5)	100(1)*	10,3(3)	50 (1)**
Порушенням сну	45,5(5)	100(1)*	10,3(3)	50 (1)**
М'язово-суглобові болі	33,3(4)	-	17,2(5)	-
Кашель	16,7(2)	-	6,8(2)	-

Еритема в місці ін'єкції	16,7(2)	-	17,2(5)	-
Випадіння волосся	8,3(1)	-	6,8(2)	-
Анемія, гемоглобін менше 120	8 (66,7)	100(1)*	6 (20,6)	100 (2)**
Тромбоцитопенія, тромбоцити менше 150,0 x 10 ⁹ /л	4 (33,3)	-	10 (34,5)	-
Лейкопенія, лейкоцити менше 4,0 x 10 ⁹ /л	9 (75)	100(1)*	9 (31)	50 (1)**

Примітка: *p1 – в групі хворих ВІЛ/ХГС (p1<0,05), **p2 – в групі хворих з ХГС (p2<0,05)

Особливу увагу заслужив факт, що в усіх хворих з генотипом AG була відсутня відповідь на ПВТ ХГС, в той час, як при генотипі AA ефективність ПВТ для хворих з ВІЛ/ХГС коінфекцією та ХГС складала 73 і 66,7 % відповідно (табл. 5).

Таблиця 5
Ефективність терапії ХГС, % (n)

Частота генотипу	ВІЛ/ХГС (n=12)	ХГС (n = 29)
AA	73 (8)	66,7 (18)
AG	0*	0**

Примітка: *p1 – в групі хворих ВІЛ/ХГС (p1<0,05), **p2 – в групі хворих з ХГС (p2<0,05)

Висновки

1. У хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС при генотипі AG відмічається тяжчий перебіг гепатиту з вираженою активністю.

2. Підвищений ризик неефективного лікування ХГС та побічної дії препаратів, як при моноінфекції ХГС, та і при ко-інфекції ВІЛ/ХГС, може бути пов'язаний з імунодефіцитним станом спадкового характеру в результаті мутацій TLR-4.

Література

1. Бабій Н.О. Ко-інфекції вірусного генезу у хворих на ВІЛ-інфекцію/ Н.О. Бабій, А. М. Щербінська// Інфекційні хвороби.–2007. – №2. – С.23-26.
2. Грижак І.Г. Особливості уражень печінки у ВІЛ-інфікованих осіб / І.Г. Грижак, Б. М. Дикий, В. Ф. Пюрик// Інфекційні хвороби.–2005. – №3. – С.36-38.
3. Клінічний протокол діагностики та лікування вірусного гепатиту С у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію / [В.Ф. Марієвський, А. О. Боброва, С. М. Антоняк та ін.]. – К.,2009. – 41 с.
4. Rockstroh J.K. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults/ J.K. Rockstroh, S.Bhagani, Y.Benhamou [et al.] // HIV Med. – 2008. – №9. – P.82-88.
5. Кириченко П.Д. Імунна відповідь у хворих на ВІЛ/НСV-ко-інфекцію/ П. Д. Кириченко// Інфекційні хвороби.–2003. – №1. – С.9-13.

6. Кузнецова А.В. Клинико-иммунологические особенности течения хронической HCV-инфекции у ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков/ А.В. Кузнецова, А. И. Жердева, О. Н. Мисак [и др.] // Инфекционные болезни.– 2006. – №4. – С.37-39.
7. Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления / А.С. Симбирцев, А. Ю. Громова // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т.4, №1. – С.3-10.
8. Eid A. Association between toll-like receptor polymorphisms and the outcome of liver transplantation for chronic hepatitis C virus/ A. Eid, R. Brown, C. Paya [et al.] // Transplantation. – 2007. – V.84, №4. – P.511-516.
9. Li Y. Multiple variants in toll-like receptor 4 gene modulate risk of liver fibrosis in Caucasians with chronic hepatitis C infection / Y. Li, M. Chang, O. Abar [et al.] // J. Hepatol. – 2009. – V.51, №4. – P.750-757.
10. Papadopoulos A. Association of toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms with increased infection risk in patients with advanced HIV-1 infection / A. Papadopoulos, B. Ferwerda, A. Antoniadou [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2010. – V.51, №2. – P.242-247.
11. Pine S. Polymorphisms in toll-like receptor 4 and toll-like receptor 9 influence viral load in a seroincident cohort of HIV-1-infected individuals / S. Pine, M. McElrath, P. Bochud [et al.] // AIDS. – 2009. – V.23, №18. – P.2387-2395.
12. Pulido I. The TLR4 ASP299GLY polymorphism is a risk factor for active tuberculosis in Caucasian HIV-infected patients / I. Pulido, M. Leal, M. Genebat [et al.] // Curr. HIV Res. – 2010. – V.8, №3. – P.253-258.

Реферат

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА TOLL - ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА 4 В КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ВИЧ/ХГС КО-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ Кириченко Т.С., Коваль Т.И.

Ключевые слова: ВИЧ, хронический гепатит С, ко-инфекция, противовирусная терапия, toll-подобный рецептор 4. Учитывая полиморфизм Asp299Gly гена TLR-4, в статье приведены результаты клинико - лабораторного обследования пациентов с моноинфекцией ХГС и ВИЧ/ХГС ко-инфекцией, выяснена эффективность противовирусной терапии ХГС. У больных ко-инфекцией ВИЧ/ХГС при генотипе AG отмечается более тяжелое течение гепатита с выраженной активностью. У всех больных с генотипом AG отсутствовал ответ на противовирусную терапию ХГС.

Summary

ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTOR 4 POLYMORPHISM IN CLINICAL COURSE OF CHRONIC HEPATITIS C AND EFFECTIVENESS OF THERAPY IN HIV/HCV CO-INFECTED PERSONS

Kyrychenko T.S., Koval T.I.

Key words: HIV-infection, chronic hepatitis C, co-infection, antiviral therapy, toll-like receptor 4.

The paper represents the results of clinical and laboratory investigation of patients with HIV/HCV co-infection and HCV infection who took HCV therapy considering polymorphism Asp299Gly of gene TLR-4. More severe clinical course and no therapeutic effects of HCV were observed in HIV/HCV co-infected persons with AG genotype.

УДК 616.37-002.2

Крилова О.О.

РІВЕНЬ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ТА ЙОГО ДИНАМІКА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

ДУ «Інститут гастроентерології НАМНУ», м. Дніпропетровськ

У 65 хворих на хронічний панкреатит вивчено показники якості життя за допомогою загального опитувача SF-36 ("Sort Form-36, Health Status Survey") в динаміці лікування. Встановлено, що захворювання погіршує якість життя хворих, впливаючи на всі рівні життєдіяльності: фізичне, емоційне, рольове, психологічне, соціальне функціонування. Після лікування якість життя хворих істотно поліпшувалась як за показниками фізичного, так і соціального здоров'я; у хворих підвищувався загальний тонус і фізична активність удень, поліпшувалась сон уночі.

Ключові слова: хронічний панкреатит, якість життя

Хронічний панкреатит (ХП) займає в останні роки провідні позиції серед гастроентерологічної патології в зв'язку з тим, що це захворювання прогресує та супроводжується ускладненнями, які ведуть до підвищення смертності, соціальних і професійних проблем [3, 4].

Епідеміологічні дослідження, які проводяться у світі, свідчать про те, що поширеність та захворюваність на ХП зростає протягом останніх десятиліть. В Україні за останні роки поширеність захворювань підшлункової залози (ПЗ) зросла на 118,6%, а захворю-