

*Г.М. Дубинська, Л.М. Сизова, Т.І. Коваль, О.М. Ізюмська,
Н.О. Полтавець*

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ХВОРИХ З ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНІВ TLR4 І TLR7

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Актуальність. Останнім часом увагу дослідників привертають генетичні фактори ефективності противірусної терапії (ПВТ) хронічного гепатиту С (ХГС). Зокрема вивчаються гени TLR4 і TLR7, але дані щодо впливу поліморфізму Asp299Gly TLR4 і Gln11Leu TLR7 на ефективність ПВТ ХГС малочисельні та потребують подальшого вивчення.

Мета роботи – проаналізувати ефективність ПВТ ХГС пегільованим інтерфероном (PEG-IFN) і рибавірином (RBV) залежно від наявності поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 та Gln11Leu гену TLR7.

Матеріали і методи. Для досягнення поставленої мети проведено проспективне когортне дослідження, в яке увійшло 125 хворих на ХГС. ПВТ ХГС проводилась за стандартною методикою PEG-IFN і RBV протягом 24-48 тиж. залежно від генотипу ВГС. Ефективність ПВТ оцінювали за загальноприйнятими критеріями (EASL, 2013). Поліморфну ділянку Asp299Gly гену TLR4 генотипували методом ПЛР з використанням олігонуклеотидних праймерів на ампліфікаторі «Терцик» (ООО «НПО ДНК-Технология», Росія), поліморфну ділянку Gln11Leu гену TLR7 – методом ПЛР у режимі реального часу з використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів, ампліфікатор «ДТ Лайт» (ООО «НПО ДНК-Технология», Росія).

Залежно від наявності досліджуваних поліморфізмів виділено 4 групи хворих: I (19) – із «мутантним» генотипом Asp299Gly гену TLR4; Ia (106) – із «диким» генотипом Asp299Asp гену TLR4; II (23) – із «мутантними» генотипами Gln11Leu+Leu11Leu гену TLR7; IIa (102) – із «диким» генотипом Gln11Gln гену TLR7. За віком, генотипом ВГС і стадією фіброзу печінки групи були рівноцінними. Для статистичної обробки результатів використовували параметричні і непараметричні методи варіаційної статистики.

Результати та обговорення. Проведені дослідження показали, що ефективність ПВТ ХГС у хворих з «диким» генотипом гену TLR4 вища, ніж за наявності поліморфізму Asp299Gly, а поліморфізм гену TLR7 не впливає на результати ПВТ. Так, швидка вірусологічна відповідь (ШВВ) була досягнута у 31,6% хворих I групи і у 54,7% – Ia (із тенденцією до вірогідності, $p=0,082$), у 65,2% – II та у 48,0% – IIa (без різниці між групами, $p=0,169$).

Після 4 тиж. ПВТ у зв'язку з побічною дією препаратів припинив лікування і вибув із дослідження 1 хворий з «дикими» генотипами TLR4 і TLR7. При порівнянні частоти ранньої вірусологічної відповіді (РВВ) з'ясувалося, що серед хворих I групи її досягнули 68,4% осіб, тоді як у Ia – 90,5% ($p=0,018$), у II і IIa частота РВВ розподілилась порівну – 87,0 і 87,1% відповідно ($p=1,0$). Через неефективність ПВТ припинили на 12 тиж. 31,6% пацієнтів I групи, що виявилось у 3,3 разу частіше, ніж у Ia – 9,5% ($p=0,018$), у II і IIa – 13,0 і 12,9% відповідно ($p=1,0$).

Після 12 тиж. ПВТ із дослідження вибуло 4 хворих із «дикими» генотипами обох генів (2 припинили ПВТ через відсутність прихильності до лікування та 2 – у зв'язку з побічною дією препаратів). Таким чином, частота безпосередньої вірусологічної відповіді (БВВ) оцінювалась у 12 хворих I групи і у 91 – Ia, у II і IIa – у 20 і 83 відповідно. З'ясувалося, що в I групі БВВ отримано в 1,5 разу рідше, ніж в Ia – 58,3 проти 89,0% ($p=0,014$), у II і Ia групах – 90,0 і 84,3% відповідно ($p=0,730$). Стійку вірусологічну відповідь (СВВ) загалом оцінили у 106 хворих, які завершили ПВТ і 24-тижневий термін спостереження після лікування: у I групі – у 17, у Ia – у 89, у II – у 22 і у IIa – у 84. СВВ досягнули 35,3% пацієнтів I групи, що виявилось в 1,8 разу рідше, ніж в Ia – 64,0% ($p=0,033$), у II і IIa – 68,2 і 57,1% відповідно ($p=0,466$).

Висновки. Дослідження демонструє вплив поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 на ефективність ПВТ ХГС PEG-IFN і RBV, що вказує на необхідність індивідуалізації лікувальної тактики у даної категорії хворих. Статистично значимої різниці щодо ефективності ПВТ у хворих на ХГС із «диким» Gln11Gln і «мутантними» Gln11Leu+Leu11Leu генотипами гену TLR7 не виявлено.