

Взаимосвязь полиморфизма гена рецептора TLR4 с тяжестью течения и эффективностью лечения хронического гепатита С

Г.М.Дубинская¹, Т.С.Кириченко², Т.И.Коваль¹

Высшее Государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г.Полтава, Украина

Полтавский областной центр профилактики и борьбы со СПИДом, г.Полтава, Украина

В последние годы все большее внимание в защите макроорганизма от инфекционных агентов уделяется рецепторам врожденного иммунитета - Toll-like receptor (TLR). TLR способны распознавать патогены, и активизируясь, увеличивать синтез провоспалительных цитокинов, простагландинов, хемокинов, которые запускают механизм воспалительного ответа. Все больше данных свидетельствуют о том, что полиморфизм единичных нуклеотидов влияет на индивидуальные особенности иммунитета. С полиморфизмом генов TLR связывают снижение способности распознавания соответствующих лигандов, что обуславливает менее выраженную активацию клеток после встречи с патогенами. Распознавание вируса гепатита С (ВГС) иммунными клетками происходит преимущественно через TLR-4. Взаимосвязь полиморфизма TLR-4 у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) и коинфицированных ХГС/ВИЧ с тяжестью течения и эффективностью противовирусной терапии ХГС остается в настоящее время не выясненной.

Цель исследования – изучить распространенность полиморфизма Asp299Gly гена TLR-4 и проанализировать его взаимосвязь с тяжестью течения и эффективностью противовирусной терапии ХГС.

Материалы и методы исследования. Для реализации поставленной цели нами было обследовано 94 пациента – 58 с ХГС и 36 с ко-инфекцией ХГС/ВИЧ, а также 100 здоровых людей. Полиморфизм Asp299Gly гена TLR-4 изучали с помощью анализа полиморфизма длины рестриционных фрагментов (ПДРФ-анализ) методом ПЦР. По возрастному, половому признакам и длительности инфицирования ВГС группы обследованных пациентов были равноценными. Противовирусная терапия ХГС проводилась пегилированным интерфероном α -2b в дозе 1,5 мкг/кг/нед в комбинации с рибавирином в дозе 800-1200 мг в зависимости от массы тела и генотипа ВГС в течение 24-48 недель. Пациенты с коинфекцией ХГС/ВИЧ получали пегилированный интерферон и рибавирин на фоне антиретровирусной терапии. Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, биохимические, иммунологические и вирусологические исследования, проанализированы данные амбулаторных карт. Для статистической обработки результатов использовали параметрические и непараметрические методы вариационной статистики, корреляционный анализ.

Результаты исследования.

Проведенные исследования показали, что у обследованных пациентов и здоровых людей выявлялись 2 варианта генотипа TLR 4 – Asp299Asp (AA) и Asp299Gly (AG). Среди здоровых генотип AA выявлялся у 90%, генотип AG – у 9%. У пациентов с ХГС и ко-инфекцией ХГС/ВИЧ генотипы AA и AG регистрировались практически с такой же частотой: в группе ХГС – 89,7% и 10,3%, ХГС/ВИЧ - 91,7% и 8,3% соответственно. У коинфицированных пациентов с генотипом AG достоверно чаще, чем при генотипе AA регистрировались абдоминально-болевой (100% против 34,4%, $p < 0,05$) и артралгический (50% против 3,1%, $p < 0,05$) синдромы. Выявлялись также более высокие показатели цитолитического (100% против 59%, $p < 0,05$) и холестатического (75% против 35%, $p < 0,05$) синдромов. Аналогичные данные получены у больных с моноинфекцией ХГС.

Высокая степень корреляции наблюдалась между полиморфизмом TLR 4 Asp299Gly и отсутствием устойчивого вирусологического ответа на лечение ХГС в группе пациентов с моноинфекцией ХГС ($r^2 = 0,64$, $P < 0,0001$) и группе больных с коинфекцией ХГС/ВИЧ ($r^2 = 0,61$, $P < 0,0001$) по сравнению с пациентами, которые имели генотип AA.

Таким образом, исследование демонстрирует взаимосвязь между полиморфизмом гена TLR 4 Asp299Gly и более тяжелым течением ХГС а также низкой эффективностью лечения ХГС в обеих группах пациентов.