

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи
(Укрмедпатентінформ)**

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 90-2014

Випуск 2 з проблеми:
«Інфекційні та паразитарні хвороби»
Підстава: рішення ПК
«Інфекційні та паразитарні хвороби»
Протокол № 49 від 08.02.14 р.

ГОЛОВНОМУ ІНФЕКЦІОНІСТУ КЕРІВНИКАМ
СТРУКТУРНИХ ПІДРОЗДІЛІВ З
ПИТАНЬ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ОБЛАСНИХ,
КИЇВСЬКОЇ МІСЬКИХ ДЕРЖАВНИХ
АДМІНІСТРАЦІЙ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДИСПАНСЕРНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ
ВІЛ-ІФІКОВАНИХ ХВОРИХ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ
TOLL-ПОДІБНОГО РЕЦЕПТОРА 4**

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

АВТОРИ:

**ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ
ЗАКЛАД УКРАЇНИ «УКРАЇНЬСЬКА
МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА
АКАДЕМІЯ»**

**УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ
МОЗ УКРАЇНИ**

**д.мед.н., проф. ДУБИНСЬКА Г.М.,
д.мед.н., проф. КАЙДАШЕВ І.П.,
к.мед.н., доц. КОВАЛЬ Т.І.,
КИРИЧЕНКО Т.С.,
ДАНИЛЕНКО О.В.,
к.мед.н., доц. БОДНАР В.А.**

м. Київ

Суть впровадження: удосконалений алгоритм діагностики та лікування ВІЛ-інфікованих хворих залежно від генотипу Toll-подібного рецептора 4.

Пропонується для впровадження у лікувально-профілактичних установах практичної охорони здоров'я (обласних, міських, районних) інфекційного профілю удосконалений алгоритм діагностики та лікування ВІЛ-інфікованих хворих залежно від генотипу Toll- подібного рецептора 4.

На сьогодні актуальним залишається пошук маркерів прогресування ВІЛ-інфекції та їх зв'язку із клінічними проявами захворювання, наявністю опортуністичних інфекцій, ефективністю антиретровірусної терапії (АРТ). У теперішній час активно вивчається роль вродженого імунітету в регуляції імунної відповіді при ВІЛ-інфекції та розвитку опортуністичних захворювань, зокрема toll-like receptor (TLR) – рецепторів вродженої імунної системи, які забезпечують молекулярну ідентифікацію патогенних агентів і ранній захист організму від них.

В останні роки доведено, що поліморфізм гена TLR4 може впливати на прогресування інфекційних захворювань та соматичної патології. Дані наукової літератури свідчать про те, що клінічний перебіг ВІЛ-інфекції у хворих з поліморфізмом Asp299Gly гена TLR4 може мати особливості, проте на сьогодні це питання залишається недостатньо вивченим.

Автори поставили за мету з'ясувати клініко-імунологічні характеристики та ефективність АРТ при ВІЛ-інфекції у хворих з поліморфізмом Asp299Gly гена TLR4 та на основі отриманих даних оптимізувати лікувально-діагностичну тактику.

Проведено клініко-лабораторне обстеження 100 ВІЛ-інфікованих хворих віком від 25 до 53 років, які знаходились під диспансерним наглядом в Полтавському обласному Центрі профілактики ВІЛ-інфекції та боротьби зі СНІД. В залежності від генотипу Asp299Gly гена TLR4 ВІЛ-інфіковані хворі були поділені на 2 групи: з гомозиготним (AA) генотипом TLR4 – 88 осіб; з гетерозиготним (AG) генотипом TLR4 – 12 осіб. Групу популяційного контролю для генетичних та імунологічних досліджень склали 131 особа віком від 18 до 60 років.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що гетерозиготний (AG) генотип TLR4 достовірно частіше реєструвався у ВІЛ-інфікованих (12,0%) ніж у здорових (3,7%). ВІЛ-інфекція у хворих з поліморфізмом Asp299Gly гена TLR4 має особливості клінічного перебігу: відмічається підвищений ризик розвитку мікст-патології вірусно-бактеріально-паразитарної етіології. При показниках СД-4 лімфоцитів 350 кл/мм³ і вище вказана патологія розвивається в 4 рази частіше порівняно з генотипом AA ($p < 0,02$).

Результати комплексного клініко-лабораторного обстеження показали, що майже в усіх (91,7%) ВІЛ-інфікованих хворих з генотипом AG діагностували хронічний гепатит С (ХГС), в той час як у групі пацієнтів із генотипом AA – лише у половини (50,0%, $p < 0,05$).

Оперізувальний герпес та лейкоплакію язика діагностували в 58,3% та 50,0% осіб з генотипом AG, тоді як з генотипом AA – у 19,3% та 22,7% відповідно, $p < 0,05$. У хворих з генотипом AG виявляли поза госпітальну пневмонію (58,3%) та туберкульоз (66,7%), що значно перевищувало частоту реєстрації цих захворювань у хворих з генотипом AA (25,0% та 29,5% відповідно, $p < 0,05$).

Позалегеневий туберкульоз мав місце переважно в осіб із гетерозиготним генотипом AG (25,0%), при генотипі AA реєструвався в поодиноких випадках (9,1%, $p < 0,05$). Токсоплазмоз головного мозку підтверджено у 25,0% хворих з генотипом AG, що в 7,3 рази перевищило дані хворих з генотипом AA.

У результаті дослідження встановлені вірогідні прямі кореляційні зв'язки між наявністю у хворих поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 та частотою реєстрації ХГС ($r=0,14$, $p=0,01$), оперізувального герпесу ($r=0,2$, $p=0,006$), лейкоплакії язика ($r=0,17$, $p=0,02$), позагоспітальної пневмонії ($r=0,17$, $p=0,02$), туберкульозу ($r=0,2$, $p=0,007$), токсоплазмозу ($r=0,18$, $p=0,01$).

У випадку поліморфізма Asp299Gly гена TLR4 при СД-4 лімфоцитах > 500 кл/мм³ туберкульоз діагностували у 25,0% пацієнтів. У групі з генотипом AA його виявляли в поодиноких випадках – 4,5% ($p < 0,05$).

При кількості CD4 >350 кл/мм³ оперізувальний герпес клінічно проявлявся у 33,3% та 1,1% хворих з генотипами AG та AA відповідно (p<0,05). Позагоспітальна пневмонія мала місце у 41,6% хворих з AG та 13,8% з AA генотипом при CD-4 лімфоцитах 100-350 кл/мм³ (p<0,05). У 16,6 % хворих з генотипом AG токсоплазмоз головного мозку спостерігався при CD-4 лімфоцитах >100 кл/мм³, при генотипі AA – лише при рівні CD-4 <100 кл/мм³ (p<0,01).

За даними регресійно-кореляційного аналізу при поліморфізмі Asp299Gly гена TLR4 розвиток СНІД у ВІЛ-інфікованих прогнозувався вдвічі швидше ніж при генотипі AA (за 5,2 років проти 11,3 років відповідно).

Наведені дані свідчать, що прогресування ВІЛ-інфекції у пацієнтів з поліморфізмом Asp299Gly гена TLR4 реалізується при вищому рівні CD-4 лімфоцитів порівняно з генотипом AA. Це вказує на доцільність перегляду показань для призначення АРТ та хіміопрофілактики (ХП) опортуністичних інфекцій у цієї категорії хворих.

Аналіз ефективності АРТ у ВІЛ-інфікованих хворих з генотипом AG показав вірусологічну ефективність на рівні пацієнтів з генотипом AA (72,2 і 83,6% відповідно) з недостатнім відновленням CD-4. Встановлено імунологічну невдачу лікування при AG генотипі у 54,5% хворих (при AA генотипі – 17,2%, p <0,05), що зумовлює необхідність удосконалення лікувальної тактики у цій категорії хворих.

Отримані дані дозволили запропонувати алгоритм спостереження ВІЛ-інфікованих залежно від генотипу TLR4 (див. рис.1), який передбачає доповнити до комплексу діагностики ВІЛ-інфекції (Наказ МОЗ України від 12.07.2010 № 551 «Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків») визначення поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 методом полімеразної ланцюгової реакції.

При IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції діагностика та лікування проводяться згідно з існуючими клінічними протоколами (Наказ МОЗ України від 12.07.2010 № 551 «Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків», Наказ МОЗ України від 13.04.2007 № 182

«Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків») та незалежно від наявності поліморфізму Asp299Gly гена TLR4.

Лікування хворим з I-III клінічними стадіями ВІЛ-інфекції з поліморфізмом Asp299Gly гена TLR4 призначається індивідуально в залежності від рівня CD-4: у хворих з кількістю CD-4 > 350 кл/ мм³ та відсутністю активних опортуністів рекомендується раннє призначення АРТ; при CD-4 < 350 кл/мм³ – проводиться першочергова хіміопрофілактика туберкульозу, герметичних інфекцій, токсоплазмозу та пневмоцистної пневмонії, при задовільному перенесенні хіміопрофілактики – призначається АРТ.

У ВІЛ-інфікованих осіб з генотипом AA диспансерне спостереження, хіміопрофілактика опортуністичних інфекцій та АРТ призначаються згідно з Наказом МОЗ України від 12.07.2010 № 551 «Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків», Наказом МОЗ України від 13.04.2007 № 182 «Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків».

Інформаційний лист складено за матеріалами НДР «Визначення ролі поліморфізму Toll-подібних рецепторів у механізмах розвитку імуноопосередкованих захворювань», № державної реєстрації 010911001629, термін виконання 2009-2011 рр.

За додатковою інформацією слід звертатися до автора листа: м. Полтава, вул. Шевченка, 23, ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», Кириченко Т.С., тел. 0935475388.

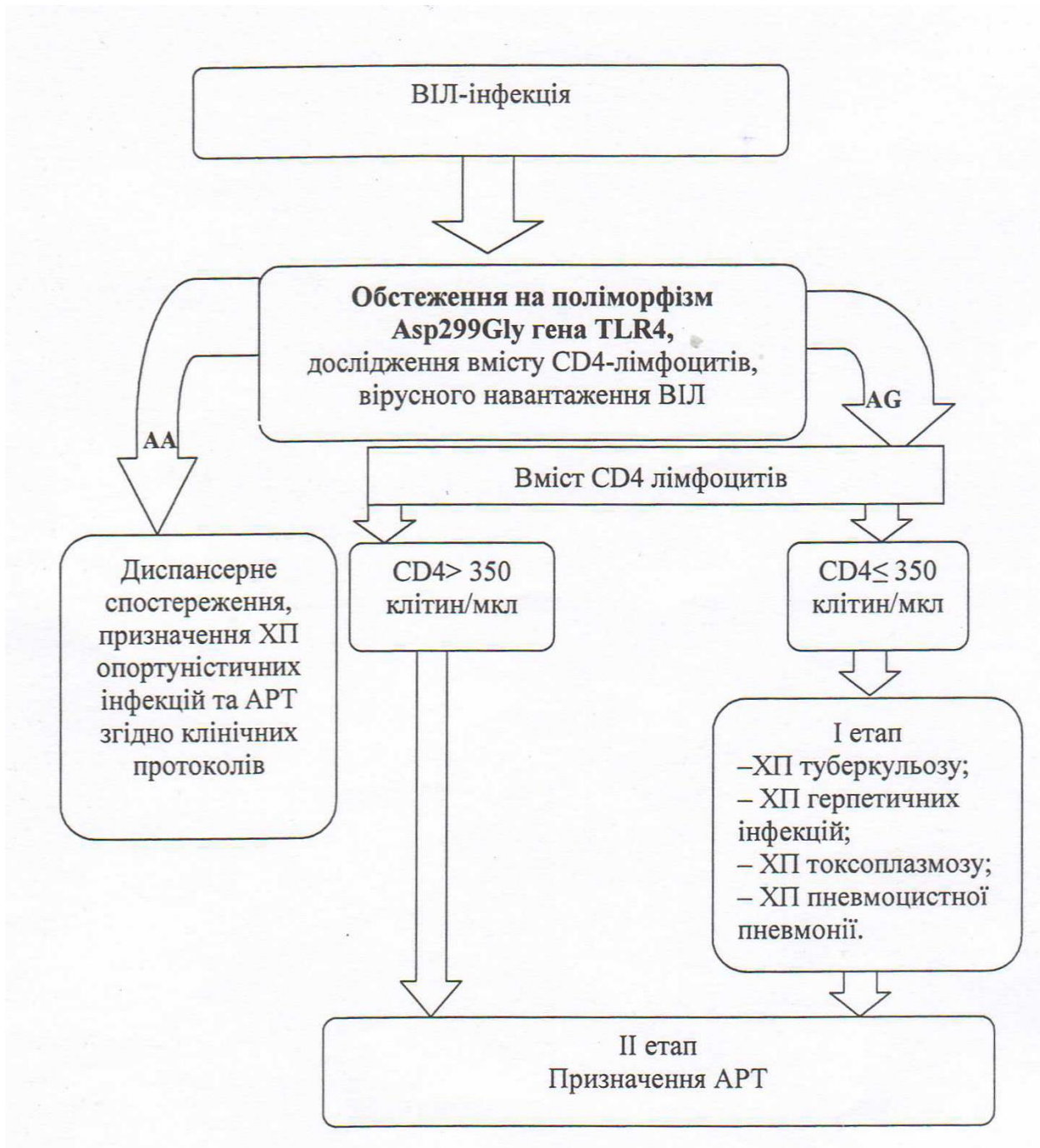


Рис.1. Алгоритм діагностики та диспансерного спостереження ВІЛ-інфікованих хворих залежно від генотипу Toll-подібного рецептора 4.