

УДК: 616.98:578.825:612.017:575.22  
DOI: 10.15587/2519-4798.2017.113311

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПОШИРЕНОСТІ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ TLR 9 ТИПУ У ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ, ВИКЛИКАНИЙ ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА-БАРР

© Т. І. Лядова

*Досліджено поширеність поліморфізму -1486T/C гену TLR-9 у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр. Виявлено три основних генотипи – TT, TC, CC. Встановлено домінування генотипів CC та TT, порівняно з контролем. Аналіз розподілу частот поліморфізму продемонстрував специфічність змін для генотипу CC та відсутність таких для генотипів TT та TC*

**Ключові слова:** інфекційний мононуклеоз, вірус Епштейна-Барр, Толл-подібні рецептори, поліморфізм, розповсюдження

### 1. Вступ

На сьогоднішній день відомо, що імунна відповідь при інфекційній патології розвивається завдяки факторам вродженого імунітету, який представляє собою спадково закріплену систему захисту від патогенів, що забезпечує розпізнавання та елімінацію інфекційних агентів в перші години після їх вторгнення, та продукцію сигналів, що обумовлюють формування специфічної імунної відповіді [1]. Толл-подібні рецептори (Toll-like receptors, TLR), є основними сигнальними рецепторами, які експресуються внутрішньоклітинно і на поверхні клітин: нейтрофілах, макрофагах, дендритних клітинах, ендотеліальних і епітеліальних клітинах, а також натуральних кілерів (НК) [2, 3].

Вперше ген, що кодує TLR був описаний в 1985 році Крістіаною Нюсляйн-Фольхард у дрозофілі [4]. Автор з'ясувала, що один і той самий ген кодує формування дорсо-вентральної полярності в ембріогенезі і стійкість до грибкових інфекцій у дрозофіл, дослідник назвала це дивним (нім. «toll»), тим самим давши назву всій групі TLR. У людини гомологічний ген, що кодує TLR 4, вперше описали R. Medzhitov і C. Janeway в 1997 році [5].

Всі гени підроддини TLR9 кодуються двома екзонами. Амінокислотні послідовності TLR7 і TLR8 мають 72,7 % схожість, а кодують їх гени ідентичні на 42,3 % і локалізовані на X-хромосомі (Xp22). Ген TLR9 картований на короткому плечі 3 хромосоми (3p21.3) і зчеплений з такими генами, як MYD88 і SAMP, які знаходяться в регіоні, що містить гени пухлинного росту [7]. Білкові продукти всіх перерахованих вище генів відіграють велику роль в реакціях вродженого імунітету при безпосередньому захисті (LL-37), так і в передачі сигналу в клітині (MyD88, NF-κB) [7, 8].

### 2. Обґрунтування дослідження

Сучасні дослідження дозволили встановити, що однією із основних причин, яка може впливати на імунну відповідь TLR при інфекційній патології, вважається поліморфізм генів, що їх кодують. Накопичується все більше даних, які засвідчують, що поліморфізм одиничних нуклеотидів (single-nucleotide

polymorphism SNP) за рахунок формування специфічних алелей генів вносить важливий вклад у фенотипові відмінності між людьми, у тому числі, в індивідуальні особливості розвитку захисних реакцій, а також сприйнятливості до цілого ряду захворювань [8].

Відмінності в генах, які контролюють захисні реакції організму, можуть визначати різний характер перебігу запальної відповіді та специфічних імунологічних реакцій при контакті з чужорідними структурами. У першу чергу це стосується генів регуляторних молекул, які забезпечують початкові етапи розвитку запальної реакції: розпізнавання патогена, проведення внутрішньоклітинного активаційного сигналу та синтез медіаторів запальної реакції [9].

Поліморфізм генів передбачає, що з одного і того ж гена може бути скопійовано декілька варіантів, які структурно відрізняються від копії одного і того ж білка, з них частина скопійованих варіантів або не активна, або ж може мати протилежну функцію [9, 10]. Стосовно TLR-поліморфізму встановлено, що він може призводити до порушень розпізнавання інфекційних агентів і дисбалансу функціонування системи природженого імунітету та проявлятися підвищенням чутливості до інфекцій і розвитком хронічних запальних процесів [10]. Інші дослідження доводять, що поліморфізм генів TLR за рахунок виражених порушень імунної відповіді може обумовлювати тяжкість перебігу інфекційного процесу, який набуває характеру системної запальної відповіді, а також розвиток танатогенезу [9, 13].

Однак дослідження щодо розповсюдженості різних типів поліморфізму генів у хворих з ВЕБ-інфекцією у сучасній науковій літературі проведено у недостатньому обсязі. Узагальнюючи дані по дослідженню TLRs при ВЕБ-інфекції, треба відзначити, що вони носять фрагментарний характер, недостатньо добре систематизовані і тому не дають повного уявлення про стан імунної системи при даній патології і потребують більш глибокого вивчення. Тому визначення ролі TLRs при ВЕБ-інфекції є доцільним та перспективним, що дозволить не тільки прогнозу-

вати перебіг захворювання, а й допоможе оцінити і підвищити ефективність проведеної терапії.

### 3. Мета дослідження

Дослідити частоту поліморфізму -1486Т/С гену TLR-9 у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр для визначення асоціації з маніфестними формами хвороби.

### 4. Матеріали та методи

Робота виконана на кафедрі загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна та клінічній базі кафедри КЗОЗ «Обласна клінічна інфекційна лікарня» м. Харкова в 2009–2016 рр. в рамках науково-дослідної теми: «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних порушень в патогенезі та наслідки інфекційного процесу, викликаного герпесвірусами» № державної реєстрації № 0112U005911.

Дослідження по визначенню поліморфізму -1486Т/С гену TLR-9 було проведено 52 хворим на інфекційний мононуклеоз (ІМ). Серед них жінок – 31 (59,6 %), чоловіків – 21 (40,4 %) віком від 18 до 34 років. Контрольну групу для вивчення поширеності поліморфізму -1486Т/С гену TLR-9 склали 40 здорових осіб донорів. Вік хворих складав від 18 до 44 (24,2±2,4) років.

Як видно з табл. 1, в досліджуваних групах переважали особи молодого віку (89,1 % і 10,9 % відповідно).

Під час дослідження дотримувалися положень Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації, етичного кодексу лікаря України, інформування хворого про характер дослідження. Відповідно до Міжнародної статистичної класифікації хвороб Десятого перегляду (версія 2007 р.), клінічний діагноз у хворих, що увійшли в дослідження, визначався як В27. У пацієнтів, старших 18 років, верифікація клінічного діагнозу ІМ проводилася відповідно до рекомендацій [11].

Таблиця 1  
Розподіл обстежених за віком та статтю, абс. число, (%)

Вік, роки	Хворі на ІМ (n=52)				Контроль (n=40)			
	чоловіки		жінки		чоловіки		жінки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
18–24	13	61,9	23	74,2	10	45,4	9	50
25–34	8	38,1	9	25,8	6	27,3	5	27,8
35–44	0	–	–	–	6	27,3	4	22,2
Всього	21	40,4	31	59,6	22	55	18	45

Клінічне обстеження пацієнтів на ІМ передбачало вивчення скарг, епідеміологічного анамнезу, анамнезу захворювання та життя, об'єктивний огляд пацієнтів в динаміці хвороби.

Всім хворим проводилося обстеження з акцентом на стан периферійних лімфовузлів, органів грудної та черевної порожнини, а також показники діяльності серцево-судинної системи (пульс, артеріальний тиск, аускультация серця), а також виконували термометрію, ультразвукове обстеження, рентгенографію.

Усім хворим проводили загальноприйняті та біохімічні дослідження: клінічний аналіз крові, сечі, біохімічні дослідження (визначення рівнів аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, білірубіну, креатинфосфокінази) у динаміці захворювання.

Матеріалом для дослідження була сироватка хворих на ВЕБ-інфекцію, яка була отримана в період розпаду захворювання. Кров для досліджень збирали натще із ліктьової вени у кількості 10 мл у стерильну пробірку типу «Епендорф».

Для виявлення ДНК ВЕБ методом ПЛР із зворотню транскрипцією з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією продуктів ампліфікації використовували набори реагентів «Амплісенс» (Росія). Виділення ДНК із зразків проводили за допомогою набору для виділення ДНК фірми «Минипреп» (Силекс М, Росія), використовуючи методику сорбції ДНК на сорбенті по Boom R. та співавт., 1990. Ампліфікацію ДНК проводили з використанням набору «Ампліфікація ДНК» (Силекс-М, Москва) на ампліфікаторі БІС.

Геномну ДНК виділяли за допомогою «Комплекту для виділення ДНК/РНК з сироватки або плазми крові» (ЛитТех, Россия).

Поліморфну ділянку -1486 Т/С, rs187084 гену TLR9 проводили за допомогою ампліфікації методом ПЛР в режимі реального часу шляхом визначення довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ)-ПЛР з використанням NcoI рестриктази та наступних олігонуклеотидних праймерів:

5'-GAGGACAACGAAATCCTGTTGGGCA-3',  
5'-GTCGACGGTGGAGATACTGCTGAGG-3'.

ДНК праймери до генів-мішеней були підібрані з використанням програми GeneRunner v.3.0 і синтезовані фірмою «Литех» (Росія).

Електрофоретичне розділення ампліконів проводили методом горизонтального електрофорезу в направленні від катода (-) до анода (+) в 3 % агарозному гелі при напрузі 10–15 V на 1 см гелю. Для електрофорезу використовували 1x трис-ацетатний (ТАЕ) буфер, що готували з 50x ТАЕ буфера (0,04 М трис-ацетат, 0,002 М ЕДТА, рН=8,3). Гелі фарбували 1 % розчином етидіуму бромиду. Фрагменти ДНК, що аналізувалися, проявлялися у вигляді червоних смуг при опроміненні УФ-світлом із довжиною хвилі 310 нм.

Результати досліджень опрацьовано методом варіаційної та кореляційної статистики з використанням програми «Statistica 10.0 for Windows». Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). Також використовувалися методи параметричної й

непараметричної статистики. Кількісний і якісний аналіз внутрішньосистемних і міжсистемних кореляційних зв'язків проводився з використанням методу кореляційних структур та послідовного аналізу Вальда.

Розподіл генотипів визначали, застосовуючи закон Харді-Вайнберга – закон популяційної генетики, який дозволяє оцінити популяційний ризик генетично-детермінованих захворювань, оскільки кожна популяція має свій набір алелефонду та, відповідно, різну частоту несприятливих алелей.

Розподіл досліджуваних поліморфних генотипів перевіряли на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга за допомогою критерію  $\chi^2$ .

Порівняння частот алелей та генотипів між групами, які досліджувались, проводили шляхом аналізу таблиць спряження  $3 \times 2$  за допомогою точного тесту Фішера. Для порівняння частот варіантів у незв'язаних групах вираховували відношення шансів (OR) із визначенням 95 % довірливого інтервалу (CI). Відносний ризик розвитку захворювання та ускладнення оцінювали за допомогою показника OR. Значення OR та 95 % довірливого інтервалу вираховували за допомогою програми Odds ratio calculator. Показник OR=1 розглядали як відсутність асоціації; OR>1 – як позитивну асоціацію («схильність»), OR<1 – як негативну асоціацію алеля або генотипу із захворюванням.

### 5. Результати дослідження

У результаті молекулярно-генетичного обстеження 52 хворих на ІМ отримано наступні генотипи -1486Т/С гену TLR-9 – ТТ, ТС, СС.

Частота розподілу виявлених генотипів – 1486Т/С SNP гену TLR-9 у пацієнтів на ІМ була наступною: генотип ТТ – 17 % (9 хворих), ТС – 46 % (24 хворих) та СС – 37 % (19 хворих). У пацієнтів контрольної групи дикий тип генотипу ТТ був виявлений у 40,0 % (16 пацієнтів), гетерозиготний генотип ТС в 45,7 % (18 пацієнтів), тоді як гомозиготний генотип СС був виявлений у 14,3 % (6 пацієнтів).

Частота зустрічаємості генотипів -1486Т/С гену TLR-9 – ТТ, ТС, СС у відсотках (P)  $\pm$  стандартне відхилення відсотка (SdP – для біномного розподілу) і результати t-тесту Ст'юдента наведені у табл. 2.

Таблиця 2

Частота зустрічаємості генотипів -1486 Т/С гену TLR-9 – ТТ, ТС, СС, P (%)  $\pm$  SDp

TLR-9 rs187084 C/T	Хворі на ІМ (n=52)	Контроль (n=40)
ТТ	17 $\pm$ 37 <sup>1</sup>	40 $\pm$ 49
ТС	46 $\pm$ 50	45 $\pm$ 50
СС	37 $\pm$ 48 <sup>1</sup>	15 $\pm$ 36

Примітка: <sup>1</sup> – Достовірна вірогідність від контрольної групи на рівні  $p < 0,05$

Як видно з табл. 2 частота зустрічаємості генотипу ТТ -1486Т/С гену TLR-9 відрізнялася ста-

тистичною вірогідністю порівняно з аналогічними даними контрольної групи і складала 17 $\pm$ 37 проти 40 $\pm$ 49 ( $p < 0,05$ ). Не відрізнялися статистичною вірогідністю частота зустрічаємості генотипу ТС -1486Т/С гену TLR-9 від показників контрольної групи – 46 $\pm$ 50 проти 45 $\pm$ 50 ( $p > 0,05$ ). Однак даний показник відрізнявся статистично значущо від показників контрольної групи для генотипу СС і складав 37 $\pm$ 48 проти 15 $\pm$ 36 ( $p < 0,05$ ).

Розподіл частот зустрічаємості генотипів для хворих на ІМ та пацієнтів контрольної групи за результатами статистичного аналізу наведені у табл. 3.

Таблиця 3

Розподіл частот генотипів -1486 Т/С гену TLR-9 у хворих на ІМ

TLR-9 rs187084 C/T	Хворі на ІМ (n=52)	Контроль (n=40)	Критерій Фішера	OR (odds ratio)	95 % CI
ТТ	9 (17 %)	16 (40 %)	$p < 0,05$	0,31	0,12–0,82
ТС	24 (46 %)	18 (45 %)	$p > 0,1$	1,05	0,46–2,4
СС	19 (37 %)	6 (15 %)	$p < 0,05$	3,26	1,16–9,2

При аналізі розподілу частот зустрічаємості генотипів -1486 Т/С гену TLR-9 у хворих на ІМ були встановлені статистично значимі відмінності на рівні  $p < 0,05$  для генотипів ТТ та ТС в групі хворих на ІМ і контрольній групі. Так, для гомозиготного генотипу ТТ цей показник складав 17 % проти 40 % ( $p < 0,05$ ), для генотипу СС 37 % проти 15 % ( $p < 0,05$ ), тоді як для гетерозиготного генотипу ТС розподіл частот не мав статистично значущої відмінності порівняно з показниками контрольної групи і з однаковою частотою виявлявся у досліджуваних групах хворих 46 % проти 45 % ( $p > 0,1$ ).

Згідно з розрахованим показником відношення шансів присутність у геномі хворих на ІМ гомозиготного генотипу СС є специфічним для хворих на ІМ (CI:1,16–9,2 і OR=3,26, відповідно), що дозволяє оцінювати його як позитивну асоціацію, порівняно з отриманими показниками для гомозиготного типу ТТ (CI:0,12–0,82 і OR=0,31, відповідно) та гетерозиготного генотипу ТС (CI:0,46–2,4 і OR=1,05), які оцінюються як негативна асоціація генотипу ТТ з ІМ та відсутність асоціації з ІМ для генотипу ТС.

### 6. Обговорення результатів дослідження

Останнім часом з'явилися роботи по асоціації поліморфізму генів TLR2 і TLR9 з інфекційними захворюваннями. Відомо, що такий поліморфізм (single nucleotide polymorphisms) гена TLR2, як Arg753Gln, T597C асоційовані з інфекцією, викликану M. tuberculosis, Candida albicans, ЦМВ, ВПГ-1, ВПГ-2 та іншими патогенами [14, 15].

Поліморфізми гена TLR9 G1174A, G1635A, A2848G асоційовані з системним червоним вовчаком, розвитком інфекції, викликаної ВІЛ-1 та іншими захворюваннями [16]. Перераховані вище поліморфізми розташовуються як в LRR-домени TLRs, що

розпізнає патоген, так і в TIR-домени, що бере участь в проведенні сигналу в клітину.

Ряд досліджень продемонстрували роль TLR в патогенезі хвороби Лайма. Ліпопротеїни боррелій, зокрема OspA, є потенційними активаторами запальної реакції за рахунок зв'язування з CD14 і TLR2 на макрофагах [17, 18, 19]. В результаті цього відбувається індукція секреції макрофагопосередкованих прозапальних цитокінів рецепторами TLR2, TLR6, TLR1/2, TLR5, TLR9. Димери рецепторів TLR2/TLR6, TLR2/TLR1 через розпізнавання триацилірованих ліпопротеїнів, таких, як *Borrelia burgdorferi* OspA, флагеліну, пептидогліканів і зімозана, беруть участь в активації ядерного транскрипційного фактора NfκB [20, 21].

Edyta Paradowska з співавт, 2016 дослідила поліморфізм генів (-1237T/C, rs5743836; -1486T/C, rs187084, 1174G/A, rs352139; та 2848C/T, rs352140) серед 72 дітей з ЦМВ-інфекцією. Авторами встановлено підвищену частоту гетерозиготних генотипів TLR9 -1486 T/C і 2848 C/T у немовлят з ЦМВ-інфекцією порівняно з неінфікованими випадками. Гетерозиготні варіанти цих двох SNP підвищували ризик захворювання на ЦМВ у дітей. Отримані дані свідчать про те, що поліморфізми TLR9 -1486 T/C і 2848 C/T можуть бути генетичним фактором ризику розвитку інфекції, викликаній ЦМВ [22].

Таким чином, аналіз отриманих результатів поліморфізму -1486T/C гену TLR-9 дозволив виявити

три основних генотипи – TT, TC, CC. Дослідження частоти зустрічаємості окремих генотипів виявило домінування генотипів CC та TT, порівняно з гетерозиготним генотипом TC. Вивчення розподілу частот зустрічаємості поліморфізму -1486T/C гену TLR-9 для різних генотипів продемонструвало специфічність змін для генотипу CC у хворих на ІМ та відсутність таких для генотипів TT та TC.

Дослідження авторів щодо визначення поліморфізму -1486 TLR-9 C/C, який пов'язаний з захворюванням на ІМ, підтверджує важливу роль TLR-опосередкованій сигналізації у патогенезі ВЕБ-інфекції. Дослідження поліморфізму серед рецепторів, що приймають участь у розпізнаванні вірусу, буде необхідним для визначення генетичного фону, пов'язаного з ризиками зараження, перебігом хвороби та можливих наслідків ІМ. Це дозволить визначати групи ризику серед хворих та провести своєчасну терапію.

## 7. Висновки

За результатами проведеного статистичного аналізу можна зробити наступні висновки:

1. Доведено, що у хворих на ІМ достовірно частіше ніж в контрольній групі виявляється поліморфізм -1486T/C гену TLR-9.

2. Розподіл частот зустрічаємості поліморфізму -1486T/C гену TLR-9 дозволив становити асоціацію генотипу CC з маніфестними формами ІМ.

## Література

1. Друцкая, М. С. Врожденное распознавание вирусов [Текст] / М. С. Друцкая, П. В. Белоусов, С. А. Недоспасов // Молекулярная биология. – 2011. – Т. 25, № 3. – С. 7–19.
2. Sha, Q. Activation of Airway Epithelial Cells by Toll-Like Receptor Agonists [Text] / Q. Sha, A. Q. Truong-Tran, J. R. Plitt, L. A. Beck, R. P. Schleimer // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 2004. – Vol. 31, Issue 3. – P. 358–364. doi: 10.1165/rcmb.2003-0388oc
3. Vaidya, S. A. Toll-like receptors and innate antiviral responses [Text] / S. A. Vaidya, G. Cheng // Current Opinion in Immunology. – 2003. – Vol. 15, Issue 4. – P. 402–407. doi: 10.1016/s0952-7915(03)00070-0
4. Barton, G. M. Viral recognition by Toll-like receptors [Text] / G. M. Barton // Seminars in Immunology. – 2007. – Vol. 19, Issue 1. – P. 33–40. doi: 10.1016/j.smim.2007.01.003
5. Kawai, T. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors [Text] / T. Kawai, S. Akira // Nature Immunology. – 2010. – Vol. 11, Issue 5. – P. 373–384. doi: 10.1038/ni.1863
6. Sandor, F. Toll-like receptors. I. Structure, function and their ligands [Text] / F. Sandor, M. Buc // Folia Biol (Praha). – 2005. – Vol. 51, Issue 5. – P. 148–157.
7. Torres, S. Differential Expression of Toll-like Receptors in Dendritic Cells of Patients with Dengue during Early and Late Acute Phases of the Disease [Text] / S. Torres, J. C. Hernández, D. Giraldo, M. Arboleda, M. Rojas, J. M. Smit, S. Urcuqui-Inchima // PLoS Neglected Tropical Diseases. – 2013. – Vol. 7, Issue 2. – P. e2060. doi: 10.1371/journal.pntd.0002060
8. Gibson, J. Expression and Functions of Innate Pattern Recognition Receptors in T and B Cells [Text] / J. Gibson, N. Gow, S. Y. C. Wong // Immunology, Endocrine & Metabolic Agents in Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 10, Issue 1. – P. 11–20. doi: 10.2174/187152210791171304
9. Iskra, S. Toll-Like Receptor Agonists Synergistically Increase Proliferation and Activation of B Cells by Epstein-Barr Virus [Text] / S. Iskra, M. Kalla, H.-J. Delecluse, W. Hammerschmidt, A. Moosmann // Journal of Virology. – 2010. – Vol. 84, Issue 7. – P. 3612–3623. doi: 10.1128/jvi.01400-09
10. Bochud, P.-Y. Polymorphisms in Toll-like receptor 9 influence the clinical course of HIV-1 infection [Text] / P.-Y. Bochud, M. Hersberger, P. Taffé, M. Bochud, C. M. Stein, S. D. Rodrigues et. al. // AIDS. – 2007. – Vol. 21, Issue 4. – P. 441–446. doi: 10.1097/qad.0b013e328012b8ac
11. Возіанова, Ж. І. Інфекційний мононуклеоз як поліетиологічне захворювання [Текст] / Ж. І. Возіанова, А. І. Глей // Сучасні інфекції. – 2004. – № 2. – С. 37–41.
12. Thuong, N. T. T. A polymorphism in human TLR2 is associated with increased susceptibility to tuberculous meningitis [Text] / N. T. T. Thuong, T. R. Hawn, G. E. Thwaites, T. T. H. Chau, N. T. N. Lan, H. T. Quy et. al. // Genes and Immunity. – 2007. – Vol. 8, Issue 5. – P. 422–428. doi: 10.1038/sj.gene.6364405

13. Carvalho, A. The rs5743836 polymorphism in TLR9 confers a population-based increased risk of non-Hodgkin lymphoma [Text] / A. Carvalho, C. Cunha, A. J. Almeida, N. S. Osório, M. Saraiva, M. Teixeira-Coelho et. al. // Genes and Immunity. – 2011. – Vol. 13, Issue 2. – P. 197–201. doi: 10.1038/gene.2011.59
14. Woehrle, T. Pathogen specific cytokine release reveals an effect of TLR2 Arg753Gln during Candida sepsis in humans [Text] / T. Woehrle, W. Du, A. Goetz, H.-Y. Hsu, T. O. Joos, M. Weiss et. al. // Cytokine. – 2008. – Vol. 41, Issue 3. – P. 322–329. doi: 10.1016/j.cyto.2007.12.006
15. Kijpittayarit, S. Relationship between Toll-Like Receptor 2 Polymorphism and Cytomegalovirus Disease after Liver Transplantation [Text] / S. Kijpittayarit, A. J. Eid, R. A. Brown, C. V. Paya, R. R. Razonable // Clinical Infectious Diseases. – 2007. – Vol. 44, Issue 10. – P. 1315–1320. doi: 10.1086/514339
16. Akin, E. The Immunoglobulin (IgG) Antibody Response to OspA and OspB Correlates with Severe and Prolonged Lyme Arthritis and the IgG Response to P35 Correlates with Mild and Brief Arthritis [Text] / E. Akin, G. L. McHugh, R. A. Flavell, E. Fikrig, A. C. Steere // Infection and Immunity. – 1999. – Vol. 67, Issue 1. – P. 173–181.
17. Bernardino, A. L. F. Toll-Like Receptors: Insights into Their Possible Role in the Pathogenesis of Lyme Neuroborreliosis [Text] / A. L. F. Bernardino, T. A. Myers, X. Alvarez, A. Hasegawa, M. T. Philipp // Infection and Immunity. – 2008. – Vol. 76, Issue 10. – P. 4385–4395. doi: 10.1128/iai.00394-08
18. Salazar, J. C. Coevolution of Markers of Innate and Adaptive Immunity in Skin and Peripheral Blood of Patients with Erythema Migrans [Text] / J. C. Salazar, C. D. Pope, T. J. Sellati, H. M. Feder, T. G. Kiely, K. R. Dardick et. al. // The Journal of Immunology. – 2003. – Vol. 171, Issue 5. – P. 2660–2670. doi: 10.4049/jimmunol.171.5.2660
19. Gaudreault, E. Epstein-Barr Virus Induces MCP-1 Secretion by Human Monocytes via TLR2 [Text] / E. Gaudreault, S. Fiola, M. Olivier, J. Gosselin // Journal of Virology. – 2007. – Vol. 81, Issue 15. – P. 8016–8024. doi: 10.1128/jvi.00403-07
20. Fathallah, I. EBV Latent Membrane Protein 1 Is a Negative Regulator of TLR9 [Text] / I. Fathallah, P. Parroche, H. Gruffat, C. Zannetti, H. Johansson, J. Yue et. al. // The Journal of Immunology. – 2010. – Vol. 185, Issue 11. – P. 6439–6447. doi: 10.4049/jimmunol.0903459
21. Fiola, S. TLR9 Contributes to the Recognition of EBV by Primary Monocytes and Plasmacytoid Dendritic Cells [Text] / S. Fiola, D. Gosselin, K. Takada, J. Gosselin // The Journal of Immunology. – 2010. – Vol. 185, Issue 6. – P. 3620–3631. doi: 10.4049/jimmunol.0903736
22. Paradowska, E. TLR9 -1486T/C and 2848C/T SNPs Are Associated with Human Cytomegalovirus Infection in Infants [Text] / E. Paradowska, A. Jabłońska, M. Studzińska, K. Skowrońska, P. Suski, M. Wiśniewska-Ligier et. al. // PLOS ONE. – 2016. – Vol. 11, Issue 4. – P. e0154100. doi: 10.1371/journal.pone.0154100

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Попов М. М.  
Дата надходження рукопису 29.08.2017*

**Лядова Тетяна Іванівна**, кандидат медичних наук, доцент, кафедра загальної та клінічної імунології та алергології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 4, м. Харків, Україна, 61022  
E-mail: t.lyadova@karazin.ua

УДК 616.131-005.6/7-085.273.55

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.113324

## ВИБІР ТРОМБОЛІТИКА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТРОМБОЕМБОЛІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ

© О. С. Никоненко, А. О. Никоненко, С. О. Матвєєв, В. В. Осауленко, С. Ю. Наконечний

*Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) – захворювання з високим рівнем летальності. Досліджені результати лікування 102 пацієнтів з ТЕЛА після тромболізу. Встановлено що при масивній та субмасивній ТЕЛА доцільно застосовувати як альтеплазу так і стрептокіназу. Перевагу альтеплазі слід надавати при лікуванні гемодинамічно нестабільних пацієнтів, а стрептокіназі у пацієнтів з тривалістю захворювання більше 1 доби*

**Ключові слова:** тромбоемболія легеневої артерії, комп'ютерна томографія, індекс Міллера, тромболізіс, стрептокіназа, альтеплаза

### 1. Вступ

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) – є третьою за частотою причиною раптової загибелі від кардіоваскулярних захворювань [1]. Щорічно від ТЕЛА гине 0,1 % населення земної кулі [2]. По даним

світової літератури ТЕЛА стрічається з частотою від 0,5 до 2 випадків на 100000 населення, а серед пацієнтів старше 75 років – 1 на 100. Без лікування смертність від ТЕЛА досягає 30 %, але і при вчасно розпочатій терапії досягає 2–10 % [3].