

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені М. І. ПИРОГОВА**

**ПІДДУБНА АННА ІВАНІВНА**

**УДК: 616.98:578.828ВІЛ(477.5)**

**ІМУНОГЕНЕТИЧНІ ЗМІНИ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ТА  
КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ  
В УМОВАХ ПІВНІЧНО-СХІДНОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ**

**14.01.13 – інфекційні хвороби**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**  
**дисертації на здобуття наукового ступеня**  
**кандидата медичних наук**

**Вінниця – 2013**

*Дисертацією є рукопис*

Робота виконана у Сумському державному університеті МОН України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **Чемич Микола Дмитрович**, Сумський державний університет МОН України, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор **Кириченко Дмитро Федорович**, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України, професор кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології

доктор медичних наук, професор **Рябокоть Олена Вячеславівна**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб

Захист відбудеться « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2013 р. о \_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.03 при Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2013 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 05.600.03  
доктор медичних наук, доцент

Н. І. Токарчук

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** ВІЛ-інфекція є однією з найбільших соціальних та медичних проблем у всіх країнах світу, а розробка та впровадження заходів протидії захворюванню визнані Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) одним з найважливіших завдань (Доклад UNAIDS о глобальной епидемии СПИДа, 2012; Dodd P. et al., 2010). Незважаючи на те, що темп зростання глобальної епідемії ВІЛ/СНІДу стабілізувався, рівні поширення нових випадків все ще залишаються значними, а зниження смертності призвело до збільшення числа людей, що живуть з ВІЛ (ЛЖВ) у всьому світі (Доклад Global HIV/AIDS Response, 2011).

Україна належить до країн, у яких відбувається стрімке поширення недуги в суспільстві – епіцентр епідемії у Східній Європі. За даними UNAIDS, показник розповсюдження ВІЛ серед дорослих у державі вищий, ніж у будь-якому іншому регіоні Європи або Азії (Доклад UNAIDS о глобальной епидемии СПИДа, 2010; Андрейчин М. А., 2008; Марієвський В. Ф. та співавт., 2010).

На сьогодні не знаходить однозначного вирішення проблема вивчення механізмів патогенезу недуги і особливостей перебігу захворювання (Покровская А. В., 2010; Guergnon J. et al., 2011, Мороз Л. В. та співавт., 2012). Актуальним нині залишається дослідження при ВІЛ-інфекції продукції медіаторів імунітету – цитокінів, баланс яких відіграє важливу роль у регулюванні гомеостазу імунної системи і впливає на перебіг недуги, а дослідження змін цитокінового статусу у ВІЛ-інфікованих осіб дозволяє краще зрозуміти патогенез захворювання і надає додаткову інформацію про механізм прогресування інфекції (Chuenchitra T. et al., 2012; Segal J. et al., 2012; Osakwe E. et al., 2010).

Генетична та імунологічна неоднорідність населення вказує на актуальність дослідження імуногенетичних параметрів як прогностичних критеріїв у різних популяційних групах ЛЖВ (Burgner D. et al., 2009). На сучасному етапі пошуку та вивчення генів-маркерів схильності-резистентності при особливостях перебігу та швидкості прогресування ВІЛ-інфекції важливе місце посідає дослідження поліморфізму поодиноких нуклеотидів генів цитокінів (SNP) (Mahajan S. et al., 2010). Параметри стану імунної системи у ВІЛ-інфікованих з різними варіантами перебігу інфекційного процесу знаходяться в залежності від рівнів продукції цитокінів та характеру розподілу алельних варіантів відповідних генів. Визначення SNP у ВІЛ-інфікованих осіб може бути використано як додатковий діагностичний критерій вірогідності трансмісії збудника, прогнозу і темпів прогресування хвороби, ризику розвитку опортуністичних інфекцій та ефективності протівірусного лікування (Sobti R. et al., 2010; Kingkeow D. et al., 2011).

На сучасному етапі комплексне дослідження цитокінового ланцюга та SNP у популяції ВІЛ-інфікованих українців залишаються не вивченими, що спонукає до з'ясування закономірностей зв'язку між рівнем про- і протизапальних цитокінів та поширеністю алельних варіантів їх генів у ВІЛ-інфікованих осіб з клінічною картиною та показниками клітинного імунітету. На сьогодні залишається актуальним питання удосконалення епідемічного нагляду за ВІЛ-інфекцією на регіональному рівні, оскільки відбувається інтенсивний розвиток і перетворення

епідемічного процесу, а система епідемічного нагляду повинна бути динамічною та своєчасно змінюватися на базі науково-обґрунтованих рекомендацій.

З огляду на вищезазначене, актуальним є вивчення клініко-епідеміологічних особливостей та імуногенетичних змін при ВІЛ-інфекції, оскільки вирішення завдань своєчасної діагностики прогресування хвороби з урахуванням регіональних особливостей епідемії має важливе науково-практичне та прикладне значення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Основні результати роботи отримані при виконанні планової теми науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету “Застосування нових методів діагностики, немедикаментозних та хіміотерапевтичних методів лікування поширених інфекцій в умовах Північно-Східного регіону України” (номер державної реєстрації 0107U001293).

**Мета дослідження:** на підставі вивчення рівнів цитокінів, частоти виявлення алельних варіантів їх генів, клініко-епідеміологічних особливостей перебігу захворювання та аналізу соціально-поведінкових характеристик ВІЛ-інфікованих осіб покращити ефективність діагностики та оптимізувати медичне спостереження при ВІЛ-інфекції.

**Завдання дослідження:**

1 Дослідити динаміку виявлення антитіл до ВІЛ1/2 серед різних груп населення Сумської області.

2 Проаналізувати особливості клінічної картини ВІЛ-інфекції в умовах регіону.

3 Визначити особливості соціально-поведінкових характеристик людей, що живуть з ВІЛ.

4 Вивчити зміни профілю цитокінів у ВІЛ-інфікованих за показниками вмісту ІЛ-4, ІЛ-10 і TNF- $\alpha$  та особливості перебігу захворювання залежно від стану клітинного імунітету.

5 Вивчити поліморфізм поодиноких нуклеотидів генів цитокінів ІЛ-4 (-590С/Т), ІЛ-10 (-592С/А), TNF- $\alpha$  (-308G/А) у ВІЛ-інфікованих осіб та в осіб групи порівняння.

6 Проаналізувати зв'язок поліморфізму генів цитокінів з клінічними проявами та імунологічними змінами у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД.

7 Оцінити можливість застосування рівнів про- і протизапальних цитокінів та поліморфізму їх генів як діагностичних критеріїв перебігу ВІЛ-інфекції.

*Об'єкт дослідження:* епідемічний процес ВІЛ-інфекції в Сумській області (нові випадки ВІЛ-інфекції серед різних груп населення Сумської області); хворі на ВІЛ-інфекцію.

*Предмет дослідження:* особливості динаміки виявлення антитіл до ВІЛ1/2 серед різних груп населення Сумської області; соціально-поведінкові характеристики ЛЖВ як специфічні предиктори інфікування вірусом; параметри клітинного компонента імунної системи (кількість CD3+ лімфоцитів, кількість CD4+ субпопуляції Т-хелперів, кількість CD8+ субпопуляції Т-супресорів в 1 мкл крові, індекс співвідношення субпопуляції лімфоцитів CD4+/CD8+); рівні цитокінів ІЛ-4, ІЛ-10, TNF- $\alpha$  у сироватці крові; поліморфізм поодиноких нуклеотидів генів цитокінів ІЛ-4 (-590С/Т), ІЛ-10 (-592С/А), TNF- $\alpha$  (-308G/А).

*Методи дослідження:* загальноприйняті методи клінічного і лабораторного обстеження хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД, епідеміологічні, імунологічні, молекулярно-генетичні, соціологічні та математико-статистичні методи.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше досліджений поліморфізм генів цитокінів на популяції ВІЛ-інфікованих мешканців Північно-Східного регіону, виявлений зв'язок між рівнем цитокінів, алельними варіантами їх генів і перебігом захворювання.

У результаті проведених досліджень поглиблено та узагальнено уявлення про взаємозв'язок профілю ІЛ-4, ІЛ-10 і TNF- $\alpha$ , стану клітинного компонента імунітету та особливостей перебігу захворювання, що дозволить використання рівнів цитокінів як додаткових прогностичних маркерів прогресування недуги.

Отримані у ході роботи дані змін параметрів клітинного імунітету, показників сироваткових рівнів цитокінів і алельних варіантів їх генів у ВІЛ-інфікованих осіб стали підґрунтям для створення працездатної і надійної комп'ютеризованої математичної моделі системи підтримки прийняття рішення (СППР), яка пристосована для оцінки ступеню ризику розвитку опортуністичних інфекцій залежно від сукупності імуногенетичних параметрів та спроможна підвищити ефективність прогнозування небажаних наслідків з урахуванням індивідуальних особливостей хворого.

Вперше проведений ситуаційний аналіз щодо розвитку епідемії ВІЛ/СНІДу на території Сумської області, оцінена ступінь поширення ВІЛ-інфікованих серед різних груп населення регіону, проаналізований спектр, частота та характер проявів опортуністичних інфекцій та супровідної патології у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією в умовах Сумської області. Доповнені дані про значення соціально-поведінкового статусу ЛЖВ як чинників поширення ВІЛ-інфекції на території регіону.

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані дані про тенденції розвитку епідемії ВІЛ-інфекції в Сумській області на сучасному етапі. Встановлено, що Сумщина є територією з низькими темпами поширення епідемії, а найбільшу кількість осіб з вперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції склали чоловіки віком 18-29 років. Зафіксована тенденція втягнення в епідемічний процес жінок, що свідчить про збільшення значимості статевого шляху передавання інфекції. Визначені високі показники інфікування ВІЛ серед осіб, які перебувають у місцях позбавлення волі. Проте споживачі ін'єкційних наркотиків залишаються групою найвищого ризику інфікування ВІЛ.

На основі вивчення соціально-поведінкових особливостей ЛЖВ встановлено, що основним фактором, який сприяє поширенню захворювання на ВІЛ-інфекцію серед населення області, є поведінка високого ризику.

Продемонстровано наявність імунного дисбалансу на тлі ВІЛ-інфекції, який характеризується недостатністю клітинної ланки імунної системи і змінами у цитокіновому статусі з підвищеною продукцією прозапального TNF- $\alpha$  і протизапального ІЛ-10. Встановлено, що дані цитокіни активно залучені в імунопатогенез ВІЛ-інфекції, про що свідчать зміни їх рівнів у пацієнтів на пізніх стадіях недуги та кореляційні зв'язки з індексом опортуністичних інфекцій і тяжкістю загального стану.

На підставі вивчення поліморфізмів поодиноких нуклеотидів генів цитокінів IL-4 (-590C/T), IL-10 (-592C/A), TNF- $\alpha$  (-308G/A) запропоновано їх використання як додаткових маркерів проградієнтного перебігу ВІЛ-інфекції.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в роботу Сумської обласної інфекційної клінічної лікарні ім. З. Й. Красовицького (СОІКЛ), районних інфекційних відділень Сумської області, Чернівецької обласної клінічної лікарні, Дніпропетровської міської клінічної лікарні №21 ім. проф. Є. Г. Попкової, Обласної інфекційної лікарні Запорізької обласної ради.

Викладені у дисертації матеріали використовуються в навчальному процесі в системі підготовки студентів і перепідготовки лікарів на кафедрах інфекційних хвороб Сумського державного університету, Буковинського державного медичного університету, Дніпропетровської медичної академії МОЗ України, Запорізького державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота виконана і написана здобувачем самостійно. Особисто автором проаналізована та систематизована сучасна наукова література за обраною темою, проведені інформаційно-патентний пошук, ретроспективний аналіз статистичних матеріалів щодо поширення ВІЛ-інфекції серед різних груп населення Сумської області, клінічні спостереження за хворими, аналіз даних медичних карток стаціонарного хворого осіб з встановленим діагнозом “ВІЛ-інфекція”, розроблена анкета для з’ясування соціально-поведінкових характеристик ЛЖВ та проведено соціологічне обстеження даної групи осіб. Імунологічні та молекулярно-генетичні дослідження проводилися при безпосередній участі здобувача. Самостійно здійснена статистична обробка, аналіз, інтерпретація та узагальнення отриманих результатів, написані всі розділи роботи, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Здобувачем були підготовлені матеріали до публікацій і оформлена дисертаційна робота.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення результатів досліджень висвітлено і оприлюднено у формі доповідей на Всесвітніх конгресах “STI & AIDS World Congress 2013” (м. Відень, 2013), “AIDS Vaccine 2013” (м. Барселона, 2013); Міжнародних конгресах “2-nd International Scientific Interdisciplinary Congress for medical students and young doctors” (м. Харків, 2009), “Первый шаг в науку – 2009” (м. Мінськ, 2009), “XIII Міжнародному конгресі студентів і молодих вчених” (м. Тернопіль, 2009); Міжнародних науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених “Молодь – медицині майбутнього” (м. Одеса, 2010), “Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини” (м. Суми, 2013); Всеросійській науковій конференції студентів і молодих вчених “Молодёжная наука и современность” (м. Курськ, 2011); VIII з’їзді інфекціоністів України “Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії” (м. Вінниця, 2010); науково-практичних конференціях з міжнародною участю “Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції та парентеральних вірусних гепатитів” (м. Харків, 2009), “Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини” (м. Одеса, 2012), “Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми діагностики і лікування” (м. Харків, 2011), “Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і захворювань з парентеральним шляхом передачі” (м. Харків, 2011);

Всеукраїнських науково-практичних конференціях та пленумах Асоціації інфекціоністів України “Інфекційні хвороби у клінічній та епідеміологічній практиці” (м. Львів, 2009), “Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб” (м. Суми, 2011); Всеукраїнських науково-практичних конференціях “Хіміо- та імунотерапія інфекційних хвороб” (м. Суми, 2010), “Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста” (м. Суми, 2010), “Природно-осередкові інфекції” (м. Ужгород, 2012), “Антибіотикорезистентність та шляхи її подолання” (м. Суми, 2012), “Змішані інфекції і паразитарні хвороби” (м. Івано-Франківськ, 2013), “Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти” (м. Суми, 2013).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 46 наукових робіт, з яких 7 статей у фахових виданнях, що входять до переліку, затвердженого МОН України; 1 іноземна стаття і 1 тези у виданнях, які індексуються наукометричною базою даних Scopus; 36 тез науково-практичних конференцій; подано 1 заявку на деклараційний патент України на корисну модель №U201304547 від 11.04.2013.

**Обсяг і структура дисертації.** Основний зміст роботи викладений на 180 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків і практичних рекомендацій, списку літературних джерел, що містить 99 кирилицею та 195 – латиницею. Робота ілюстрована 6 витягами з медичних карток стаціонарних хворих, 37 таблицями і 48 рисунками.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріал і методи дослідження.** Проведений ретроспективний аналіз форм звітної-облікової документації №502-1/о, 502-2/о, №2-ВІЛ/СНІД Сумського обласного центру профілактики і боротьби з ВІЛ-інфекцією/СНІДом за період 2001-2012 рр. Для вивчення поширеності, вікової, гендерної структури ВІЛ-інфікованих досліджувалися особи з груп високого ризику щодо інфікування вірусом (споживачі ін'єкційних наркотиків; особи, у яких виявлено хвороби, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ); особи, які мали численні незахищені сексуальні контакти (ЧНСК); особи, які повернулись або перебувають у місцях позбавлення волі) і контингенти, що характеризують загальну популяцію (донори крові; вагітні жінки та діти, народжені ними; особи, обстежені за клінічними показаннями). Проводили розрахунок достовірності різниці між регіональними показниками та середньонаціональними даними, які відображають загальний стан епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції у країні.

Вивчення особливостей клінічних проявів ВІЛ-інфекції в умовах регіону проведено шляхом комплексного клініко-лабораторного обстеження 78 хворих на ВІЛ-інфекцію, які знаходилися на лікуванні у СОІКЛ за період з 2008 по 2012 рр. та ретроспективного аналізу 165 медичних карток стаціонарного хворого (форма первинної облікової документації №003/о), госпіталізованих з приводу ВІЛ-інфекції у ЛПЗ області за період з 2001 по 2012 рр. (загалом 147 чоловіків (60,49 %) і 96 жінок (39,51 %) віком  $(30,35 \pm 0,52)$  років). У 11 осіб (4,53 %) встановлена I клінічна стадія ВІЛ-інфекції, у 7 (2,88 %) – II, у 88 (36,21 %) – III, у 79 (32,51 %) – IV.

ВІЛ-інфекція, безсимптомне носійство, діагностована у 18 хворих (7,41 %); ВІЛ-інфекція, персистуюча генералізована лімфаденопатія – у 23 (9,47 %); СНІД-асоційований комплекс – у 17 (7,00 %). Для вивчення впливу шляху передавання на перебіг захворювання пацієнти були розподілені на 3 групи: 84 СН із синдромом залежності, 83 СН, що не мали синдрому залежності на момент звернення за медичною допомогою, 76 осіб з ймовірним статевим шляхом передавання збудника.

Емпіричну базу дослідження соціально-поведінкового стану ВІЛ-інфікованих склали за результатами соціологічного опитування за спеціально розробленою анкетною 78 ВІЛ-інфікованих, 22 ВІЛ-негативних осіб з групи високого щодо зараження вірусом ризику та 30 клініко-анамнестично здорових донорів крові.

Для оцінки ролі цитокінового статусу використовували кількісне визначення рівня ІЛ-4, ІЛ-10, TNF- $\alpha$  у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-систем "Вектор-Бест" (РФ) на базі клініко-діагностичної лабораторії СОІКЛ у 78 ВІЛ-інфікованих осіб, серед яких було 53 (67,95 %) чоловіків та 25 (32,05 %) жінок. Пацієнти були розподілені на групи залежно від рівня CD4+ Т-лімфоцитів. До I групи увійшли 35 осіб з рівнем Т-хелперів  $\geq 350$  клітин/мкл, до II – 43 хворих з рівнем Т-хелперів  $\leq 200$  клітин/мкл. Групу порівняння склали зіставні за статтю і віком 30 клініко-анамнестично здорових донорів крові.

Матеріалом для дослідження поліморфізму генів цитокінів ІЛ-4 (rs 2243250), ІЛ-10 (rs 1800872), TNF- $\alpha$  (rs 1800629) стали зразки ДНК, отримані з лейкоцитів периферичної крові 200 мешканців Північно-Східного регіону України за допомогою комерційного набору реагентів "Diatom<sup>TM</sup> Prep 200" ("Isogene", РФ). Основну групу склали 78 ВІЛ-інфікованих (53 чоловіка і 25 жінок) віком ( $33,35 \pm 0,76$ ) років. Серед обстежених – 5 (6,41 %) хворих у I-й клінічній стадії, 3 (3,85 %) – у II-й, 31 (39,74 %) – у III-й, 39 (50,00 %) – у IV-й. Для оцінки можливості використання розподілу алельних варіантів генів цитокінів у якості прогностичних маркерів трансмісії збудника у дослідження було залучено 22 ВІЛ-негативні особи з групи високого ризику зараження (ГВРЗ), серед яких було 16 чоловіків та 6 жінок, віком ( $32,42 \pm 1,03$ ) років. Групу порівняння склали 100 здорових донорів крові, які за статтю та віком були зіставні з представниками дослідних груп. Молекулярно-генетичний аналіз поліморфізму генів цитокінів проводився на базі лабораторії молекулярно-генетичних досліджень Сумського державного університету шляхом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів на термоциклері "GeneAmp PCR System 2700" ("Applied Biosystems", США), використовуючи структуру праймерів і параметри температурних циклів, які описані у літературі, з модифікаціями.

Отримані результати досліджень були опрацьовані методом варіаційної статистики з використанням комп'ютерних програм Microsoft Office Excel 2007 і Statistica 6. Обчислювали середні значення (M для абсолютних та відносних величин), середні помилки середньої арифметичної (m для абсолютних та відносних величин), враховували відсоток відхилення від відповідних у групах порівняння. Порівняльний епідеміологічний аналіз проводили визначаючи достовірність різниці показників за довірчим коефіцієнтом t. Статистична значимість відмінностей для



кількісних ознак оцінювалась з використанням t-критерію Стюдента, для якісних –  $\chi^2$  критерію Пірсона. Для оцінки відмінностей параметрів імунного статусу у осіб з різними варіантами генотипів генів цитокінів використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Обробка результатів генетичних досліджень здійснювалась з використанням критерію відношення шансів OR. Розбіжності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Для оцінки міри зв'язку між ознаками застосовували метод рангової кореляції Спірмена з обчисленням коефіцієнту кореляції (r). З метою використання імуногенетичних маркерів у якості прогностичних критеріїв у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією був застосований альтернативний послідовний аналіз Вальда.

**Епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції.** При проведенні епідеміологічного аналізу ВІЛ-інфекції у різних груп населення поруч з визначенням традиційних екстенсивних показників частки випадків серед їх загальної кількості, вперше запропоновано використання у епідеміологічному нагляді показник поширення захворювання серед досліджуваних контингентів з розрахунку на 100 000 населення.

За 2001-2012 рр. у Сумській області було обстежено 10653 СІН, 20879 пацієнтів з ЗПСШ, 23504 особи з ЧНСК, 2535 осіб, що перебувають в місцях позбавлення волі, 273635 вагітних, 53261 обстежених за клінічними показаннями, 178443 зразки донорської крові. Відсоток населення регіону, яке пройшло тестування на наявність АТ до ВІЛ1/2 за вищевказаними кодами, коливався у межах 3,58-4,2 % та був достовірно нижчим, ніж середньонаціональні значення (рис. 1). Загальна кількість осіб з вперше виявленими АТ до ВІЛ1/2 за роки дослідження склала 1608.

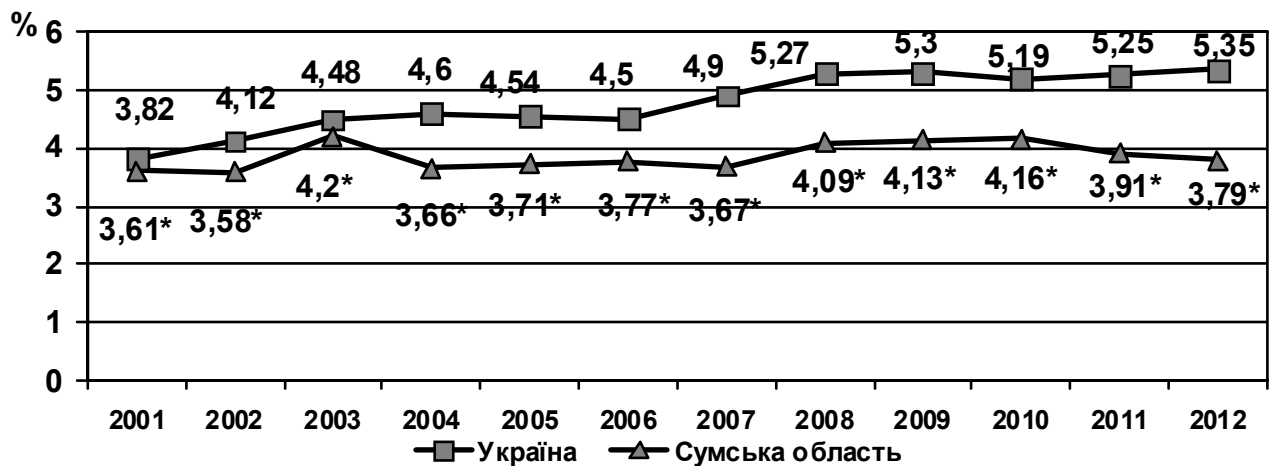


Рис. 1. Відсоток обстежених на ВІЛ-інфекцію за кодами 102, 104, 105, 108, 109, 112.

*Примітка.* \* – достовірна різниця показника у порівнянні з даними в Україні ( $p < 0,05$ ) (р розраховувалось з використанням довірчого коефіцієнту t).

У регіоні зафіксована тенденція до зниження кількості серопозитивних осіб серед СІН, що свідчить про зменшення значення парентерального шляху передавання при введенні ін'єкційних наркотичних речовин у розповсюдженні інфекції. Після 2001 р. відбувається зниження питомої ваги СІН у загальній

структурі досліджених груп. Якщо у 2001 р. було зареєстровано максимальну кількість СН з вперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції, то у 2011 р. їх частка у 5,6 разу менша ( $p < 0,001$ ). Це також може бути обумовлено низьким рівнем об'єму тестувань, який коливався з 83,71 на 100 000 населення у 2001 р. до 69,09 у 2011 р., оскільки кількість проведених досліджень значною мірою визначає і кількість виявлених інфікованих осіб.

Кількість обстежених осіб з ЗПСШ у Сумській області за 2003-2010 рр. перевищила загальноукраїнські значення, проте показники інфікування ВІЛ у групі були нижчими за середні в країні. В останні роки ситуацію щодо поширення інфекції серед цієї групи можна охарактеризувати як відносно стабільну: так за період з 2005 по 2011 рр. питома вага серопозитивних осіб з ЗПСШ коливалася в межах 0,79-5,63 %. У 2012 р. відсоток осіб цієї групи у загальній структурі зріс у 4,5 разу в порівнянні з попереднім роком, проте не досяг достовірної різниці ( $p > 0,05$ ).

В області зафіксовано високий обсяг проведення скринінгових досліджень серед осіб з ЧНСК. Незважаючи на це, показники інфікування ВІЛ серед даного контингенту були нижчими за середньоукраїнські. Питома вага осіб з АТ до ВІЛ1/2 у загальному інфікуванні за роки дослідження змінювалася в межах 2,24-10,88 %.

Серед осіб з місць позбавлення волі відмічається зростання показника кількості вперше виявлених ВІЛ-інфікованих при недостатньому охопленні цієї групи скринінговими дослідженнями, порівняно з національними показниками. Відсоток інфікування ВІЛ в'язнів регіону за окремі роки достовірно перевищив середні значення в Україні. Питома вага осіб з місць позбавлення волі у загальному інфікуванні ВІЛ у 2004 р. зросла у 2,3 разу в порівнянні з 2001 р. ( $p < 0,01$ ), проте протягом наступних років знизилася у 2,1 разу до значення 14,89 % у 2012 р. ( $p < 0,05$ ).

Протягом періоду спостереження у групі донорів крові показники інфікування ВІЛ були нижчими за середньонаціональні. Проте частка осіб цієї групи серед загального дослідженого контингенту зростала від мінімального 0,88 %, зафіксованого у 2003 р., до максимального 4,93 % у 2010 р.

Кількість серопозитивних вагітних у регіоні була нижчою за загальнодержавну, проте у групі встановлена чітка тенденція до зростання кількості жінок з АТ до ВІЛ1/2. Питома вага ВІЛ-інфікованих вагітних жінок, починаючи з 2006 р., зростала з кожним роком, досягнувши максимального значення 26,98 % у 2011 р. ( $p < 0,05$ ), що вказує на погіршення епідеміологічних умов щодо поширення ВІЛ серед сексуальноактивної частини населення та активацію статевого шляху передавання інфекції.

Все більш актуальною проблемою є збільшення кількості дітей, що народжені ВІЛ-інфікованими матерями. За роки спостереження показник кількості дітей з вперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції мав тенденцію до збільшення, що можна пояснити зростанням загальної кількості вагітних жінок з АТ до ВІЛ1/2. Показник нових випадків СНІД серед дітей у Сумській області протягом останніх років знаходився на рівні середніх в Україні.

В області відмічається все більша кількість ВІЛ-інфікованих серед осіб, виявлених через наявність клінічних ознак хвороби. Поряд зі збільшенням об'єму

скринінгових досліджень, зростав показник кількості осіб з вперше виявленими АТ до ВІЛ1/2. На залучення в епідемічний процес представників групи вказує той факт, що питома вага ВІЛ-інфікованих з 2003 р. зросла у 7 разів до найбільшого значення 30,95 % у 2011 р. ( $p < 0,001$ ).

За роки спостереження питома вага різних груп населення у загальному інфікуванні змінюється, проте саме СІН визначають характер епідемії у регіоні, склавши 32,34 % осіб з вперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції.

При аналізі кореляційних зв'язків між відсотком осіб з вперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції та кількістю проведених тестувань на 100 000 населення регіону встановлено наявність сильних та середньої сили прямих зв'язків (СІН ( $r=0,63$ ,  $p < 0,05$ ), особи обстежені за клінічними показаннями ( $r=0,87$ ,  $p < 0,01$ ), ув'язнені ( $r=0,79$ ,  $p < 0,01$ ), вагітні жінки ( $r=0,71$ ,  $p < 0,05$ ) та пацієнти з венеричними захворюваннями ( $r=0,65$ ,  $p < 0,05$ )), що підтверджує доцільність збільшення обсягу проведення досліджень на наявність АТ до ВІЛ1/2 серед зазначених груп.

При вивченні вікової структури встановлено, що серед вперше виявлених ВІЛ-інфікованих досліджуваних груп домінував віковий діапазон 18-29 років (вагітні – 71,22 %, особи з ЗПСШ – 64,81 %, СІН – 60,00 %, в'язні – 58,09 %, донори крові – 58,00 %, особи з ЧНСК – 55,56 %, обстежені за клінічними показаннями – 51,80 %). Кількість осіб з АТ до ВІЛ1/2 віком від 18 до 40 років у регіоні склала 89,86 %, що перевищує середні статистичні значення в Україні ( $p < 0,001$ ).

Чоловіки домінували серед ВІЛ-інфікованих більшості досліджених груп (в'язні – 89,44 %, СІН – 86,54 %, донори крові – 88,00 %, обстежені за клінічними показаннями – 65,57 %). Серед контингентів з ймовірним статевим шляхом зараженням ВІЛ (особи з ЗПСШ та ЧНСК) спостерігається зміна у співвідношенні числа інфікованих за статевою ознакою у порівнянні з іншими групами, коли гендерний розподіл достовірно не відрізнявся. У регіоні відсоток осіб чоловічої статі серед загальної кількості ВІЛ-інфікованих склав 64,99 %.

**Особливості клінічних проявів та соціо-поведінкового стану ВІЛ-інфікованих.** На теренах регіону протягом 2001-2005 рр. щорічно надання стаціонарної медичної допомоги потребували від 7 до 10 осіб, починаючи з 2006 р. кількість ВІЛ-інфікованих пацієнтів зростає, досягаючи свого максимуму у 2010 р. У 2012 р. показник достовірно перевищив мінімальний, зафіксований у 2003 р., у 4,8 рази ( $p < 0,05$ ). Середній термін перебування пацієнтів у стаціонарі склав ( $9 \pm 0,92$ ) дні.

У хворих на ВІЛ-інфекцію здебільшого виявлялися клінічні варіанти з ураженням нервової системи (54,73 %), у структурі яких найчастіше спостерігалися енцефалопатія (35,71 %), полінейропатія (25,00 %); серед тяжких уражень – туберкульозні менінгіти (16,07 %), менінгоенцефаліти (14,28 %), енцефаліти (7,14 %).

Серед причини звернення за медичною допомогою при захворюваннях органів дихання переважав спектр ураження легень бактеріальної етіології: бактеріальна пневмонія (8,64 %) і туберкульоз (9,47 %). При туберкульозі легень домінували інфільтративні форми з деструкцією (39,13 %). Проте у структурі захворюваності на сухоти, позалегенові форми, коли уражались лімфатична (35,71 %) і нервова система (23,21 %), переважали над легеновими.

Ураження шкіри і слизових проявлялися орофарингеальним кандидозом у 65,84 % пацієнтів. Відмічалися прояви герпетичної інфекції (13,58 %), оніхомікозу (8,64 %), піодермії (7,82 %), лейкоплакії язика (3,29 %).

У 70,37 % пацієнтів діагностовано ко-інфекцію ВІЛ і парентеральних вірусних гепатитів, у структурі яких домінували виявлення маркерів вірусного гепатиту С (71, 76 %), та В і С (19,41 %).

Проведений аналіз особливостей перебігу ВІЛ-інфекції у залежності від шляху інфікування вірусом. Так, при госпіталізації загальний стан більшості ВІЛ-інфікованих всіх досліджуваних груп розцінювався як середнього ступеня тяжкості (СІН із синдромом залежності – 73,81 %; СІН, що не мали синдрому залежності на момент звернення за медичною допомогою – 86,75 %; особи з ймовірним статевим шляхом передавання збудника – 63,16 %). Тяжкий стан у групі активних СІН реєструвався частіше у 2,4 разу у порівнянні з наркозалежними у минулому ( $p < 0,05$ ); вкрай тяжкий – у групі з ймовірним статевим шляхом передавання збудника у 6,3, і 6,2 разу частіше у порівнянні з особами з парентеральним шляхом передавання ( $p < 0,001$ ).

Серед осіб з обтяженим парентеральним анамнезом частіше у 1,8-2 рази зустрічалися ураження печінки вірусної етіології, ніж у інфікованих статевим шляхом ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Таблиця 1

**ВІЛ-асоційована патологія у обстежених пацієнтів (M±m)**

Показник	СІН з синдромом залежності (n=84)	СІН без синдрому залежності (n=83)	Ймовірний статевий шлях інфікування (n=76)
Тяжкі ураження ЦНС, абс. / %	3 / (3,57±2,04)	6 / (7,23±2,86)	13 / (17,11±4,35) *
Туберкульоз, абс. / %	8 / (9,52±3,22) **	18 / (21,69±4,55) *	18 / (23,68±4,91) *
Бактеріальна пневмонія, абс. / %	10 / (11,90±3,55)	7 / (8,43±3,07)	4 / (5,26±2,58)
Кандидозна інфекція, абс. / %	52 / (61,90±5,33)	61 / (73,44±4,87)	47 / (61,84±5,61)
Герпесвірусні інфекції, абс. / %	12 / (14,29±3,84)	15 / (18,07±4,25)	11 / (14,47±)
ВІЛ-обумовлена кахексія, абс. / %	3 / (3,57±2,04)	4 / (4,82±2,37)	9 / (11,84±3,73)
Токсоплазмоз, абс. / %	7 / (8,33±3,03)	6 / (7,23±2,86)	17 / (22,37±4,81) *, **
Парентеральні вірусні гепатити, абс. / %	66 / (78,57±4,50)	71 / (85,54±3,88)	33 / (43,42±5,72) *, **

*Примітка.* \* – достовірна різниця показника щодо СІН з синдромом залежності,  $p < 0,05-0,001$ ; \*\* – достовірна різниця показника щодо СІН без синдрому залежності,  $p < 0,05-0,001$ ; (р розраховувалось з використанням критерію  $\chi^2$ ).

У групі осіб з ймовірним статевим шляхом передавання, органічні ураження ЦНС, сухоти і захворювання паразитарної етіології діагностовано частіше ніж серед представників інших дослідних груп ( $p < 0,05-0,001$ ) (табл. 1).

З метою дослідження соціальних і поведінкових особливостей проведено очне, однократне, суцільне, індивідуальне анкетування 130 мешканців Сумської області. При соціологічному опитуванні встановлено, що серед ВІЛ-інфікованих переважали матеріально малозабезпечені верстви населення з освітою не вище за середню (89,74 %), які не мають постійного місця роботи або не працюють (71,79 %) і не мають постійного партнера (65,38 %) (показники були вищими за групу донорів крові у 1,8, 1,7 і 2,8 разу відповідно,  $p < 0,01-0,001$ ). Переважна більшість ЛЖВ мали досвід парентерального введення психоактивних речовин (62,80 %) і чисельні незахищені статеві контакти (84,62 %), у тому числі з іноземцями і наркозалежними особами, ЗПСШ (29,49 %), були засуджені (35,90 %), що перевищило показники групи порівняння у 62,8, 1,6, 29,5 і 35,9 разу відповідно ( $p < 0,01-0,001$ ).

**Імуногенетичні зміни у ВІЛ-інфікованих осіб.** При дослідженні вмісту ІЛ-10 у сироватці крові хворих на ВІЛ-інфекцію встановлено його підвищення, порівняно зі здоровими особами. Показник у ВІЛ-інфікованих групи I і II перевищив середній рівень групи порівняння у 2,4 та 11,9 разу відповідно ( $p < 0,001$ ). У той же час сироваткова концентрація ІЛ-10 серед представників когорти хворих з рівнем імунокомпетентних клітин  $\geq 350$  в 1 мкл була достовірно меншою у 5 разів за відповідне значення групи осіб з вираженим імунодефіцитом ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Таблиця 2

**Показники сироваткових рівнів ІЛ-4, ІЛ-10 та TNF- $\alpha$  у ВІЛ-інфікованих досліджуваних груп (M $\pm$ m)**

Показник	Група порівняння (n=30)	Група I (n=35)	Група II (n=43)
ІЛ-4, пг/мл	0,81 $\pm$ 0,18	0,54 $\pm$ 0,09	0,68 $\pm$ 0,08
ІЛ-10, пг/мл	1,68 $\pm$ 0,32	3,99 $\pm$ 0,99*	20,08 $\pm$ 4,44*, **
TNF- $\alpha$ , пг/мл	0,51 $\pm$ 0,32	0,77 $\pm$ 0,08*	2,34 $\pm$ 0,69*, **

*Примітка.* \* – достовірна різниця показника щодо осіб групи порівняння,  $p < 0,05-0,001$ ; \*\* – достовірна різниця показника щодо групи I,  $p < 0,05-0,001$  (р розраховувалось з використанням t-критерію Стьюдента).

За результатами дослідження також визначене значне підвищення вмісту TNF- $\alpha$  у сироватці хворих на ВІЛ-інфекцію з рівнем CD4+ Т-лімфоцитів  $\leq 200$  клітин/мкл. Як бачимо з табл. 2, в осіб групи II середнє значення сироваткового рівня цитокіну достовірно перевищує значення групи I та групи порівняння у 3 та 4,6 разу відповідно ( $p < 0,05$ ). Також встановлено, що середній показник концентрації TNF- $\alpha$  серед хворих з кількістю Т-хелперів  $\geq 350$  клітин/мкл вищий у 1,5 разу у порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ).

Сироваткові рівні ІЛ-4 серед пацієнтів з ВІЛ були нижчі за групу порівняння, проте достовірно значущої різниці показника концентрації серед обстежених контингентів зафіксувати не вдалося (табл. 2).

При дослідженні кореляційних зв'язків у групах пацієнтів з ВІЛ-інфекцією виявлений зворотний зв'язок різної сили між рівнями ІЛ-10 і TNF- $\alpha$  та кількістю

CD4-клітин, індексом співвідношення CD4+/CD8+ лімфоцитів. В осіб зі значно вираженим імунodefіцитом залежність рівня імунoкомпетентних клітин і сироваткової концентрації цитокінів більш значна. Так, у групі з рівнем Т-хелперів  $\geq 350$  клітин/мкл, кореляційний зв'язок був зворотній слабкий (IL-10:  $r=-0,28$ ,  $p<0,05$ ; TNF- $\alpha$ :  $r=-0,18$ ,  $p<0,05$ ), серед осіб з рівнем CD4-лімфоцитів  $\leq 200$  клітин/мкл зафіксовано зворотній зв'язок середньої сили (IL-10:  $r=-0,47$ ,  $p<0,05$ ; TNF- $\alpha$ :  $r=-0,42$ ,  $p<0,05$ ).

Отримані дані, які свідчать на користь активного залучення IL-10 і TNF- $\alpha$  у імунoпатогенез ВІЛ-інфекції, спонукали в подальшому розділити хворих залежно від сироваткових рівнів вищезазначених цитокінів на дві групи: до А групи увійшли 26 осіб з рівнем IL-10  $<10,0$  пг/мл, TNF- $\alpha$   $<1,0$  пг/мл, до В – 33 хворих з рівнем IL-10 та TNF- $\alpha$  вищими за відповідні А групи.

При співставленні клінічних стадій ВІЛ-інфекції представників досліджуваних груп встановлено, що у групі В пацієнти з термінальною стадією захворювання склали 78,79 %, що перевищило аналогічний показник серед осіб групи А у 6,9 разу ( $p<0,001$ ). При проведенні аналізу спектру опортуністичних інфекцій встановлено, що сухоти легеневих та позалегеневих локалізацій діагностувалися лише у когорті хворих В групи ( $p<0,01$ ). Паразитарні інвазії, як причина звернення за медичною допомогою, також домінували серед осіб групи В. Так, токсоплазмоз реєструвався серед цих пацієнтів у 3,9 разу частіше ( $p<0,05$ ). Захворювання грибкової та вірусної природи на тлі ВІЛ-інфекції зустрічалися з однаковою частотою серед осіб досліджуваних груп, проте у хворих з високими рівнями IL-10 та TNF- $\alpha$  зазвичай перебігали з генералізацією процесу та важкими органічними ураженнями.

У межах проведеного дослідження вперше на українській популяції вивчені класичні промотерні поліморфізми генів IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$ . При аналізі поліморфізму (-590C/T) гену IL-4 визначено, що домінуючим варіантом серед усіх досліджуваних груп були гомозиготи за основним алелем, які виявлені у 62,82 % осіб з ВІЛ, 59,09 % донорів крові та 60,00 % ВІЛ-негативних представників з ГВРЗ. У ВІЛ-інфікованих українців визначено відносне збільшення носійства мінорного генотипу (8,97 % у порівнянні з 2,00 % у донорів крові і 0 % у ГВРЗ), що дає можливість припустити тенденцію до асоціації Т/Т варіанту з захворюванням (OR=4,48). Серед пацієнтів не вдалося встановити залежності переважання певного генотипу від статі.

Домінуючим варіантом серед популяції українців були гомозиготи за основним алелем поліморфного локусу гену IL-10 (ВІЛ-інфіковані – 53,85 %, донори крові – 64,00 %, ГВРЗ – 77,27 %). Серед осіб з ВІЛ спостерігається підвищення питомої ваги А/А генотипу гену IL-10 (10,26 % у порівнянні з 3,00 % у донорів крові і 0 % у ГВРЗ), що свідчить про підвищену схильність носіїв цього варіанту до інфікування (OR=2,14-3,42). Виявлено статеві відмінності у розподілу носійства алелей гену IL-10 (-592C/A): мінорний А/А генотип асоційований з інфікуванням у чоловіків (OR=1,21).

Для поліморфного локусу (-308G/A) гену TNF- $\alpha$  встановлене домінування гомозиготного за основним алелем варіанту (ВІЛ-інфіковані – 62,82 %, донори крові – 74,00 %, ГВРЗ – 77,27 %). У ВІЛ-інфікованих гетерозиготний варіант G/A

зустрічався частіше (37,18 %) у 1,5 і 2,1 разу у порівнянні зі здоровими особами і ГВРЗ відповідно, що вказує на зв'язок генотипу з захворюванням ( $OR=1,49-2,05$ ). Статистично значима асоціація ВІЛ-інфекції з гендерною ознакою у носіїв різних алелей  $TNF-\alpha$  (-308G/A) в українській популяції відсутня.

Доведений взаємозв'язок окремих генотипів з рівнем відповідного цитокіну у сироватці крові. Носії гетерозиготних варіантів C/A і G/A генів IL-10 і  $TNF-\alpha$  мають нижчі концентрації інтерлейкінів як в нормі (у 3,6 і 1,3 разу відповідно,  $p<0,05-0,001$ ) так і при ВІЛ-інфекції (у 1,5 і 1,3 разу відповідно,  $p<0,05$ ). Тоді як у ВІЛ-інфікованих, так і у практично здорових осіб, носіїв різних генотипів гену IL-4, не вдалося виявити статистично значимих зрушень сироваткових рівнів цитокіну.

При вивченні асоціації поліморфних варіантів генів з особливостями перебігу ВІЛ-інфекції встановлено, що носіїв гетерозиготного C/A варіанту гену IL-10 з клінічними проявами бактеріальних захворювань було у 1,4 разу більше, ніж серед ВІЛ-інфікованих осіб, які не мали відповідної патології ( $OR=0,74$ ,  $p<0,05$ ) (рис. 2).

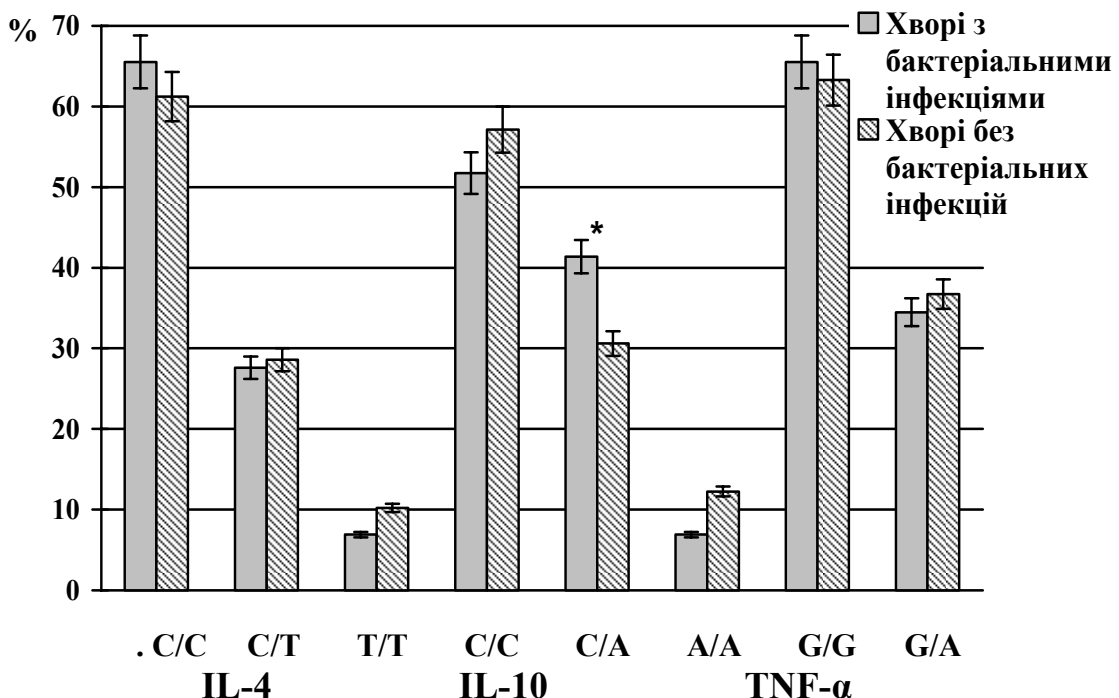


Рис. 2. Розподіл генотипів поліморфізмів генів цитокінів у ВІЛ-інфікованих у залежності від інфікування бактеріальними агентами.

*Примітка.* \* – достовірна різниця показника щодо відповідного генотипу ВІЛ-інфікованих без бактеріальних інфекцій,  $p<0,05$  ( $p$  розраховувалось з використанням критерію  $\chi^2$  і критерію Фішера).

Серед пацієнтів з клінічною картиною мікозів гетерозиготи C/T IL-4 зустрічалися у 2,3 разу частіше у порівнянні з особами без вказаної патології ( $OR=0,44$ ,  $p<0,05$ ). Привертає увагу протекторна асоціація мінорного варіанту гену IL-10. Так, хворих, інфікованих грибковими агентами, які мають A/A генотип, достовірно менше у 3,3 разу ( $OR=3,98$ ) (рис. 3).

При порівнянні розподілу генотипів між хворими з вірусними інфекціями встановлена наявність достовірної асоціації патології з гомозиготним варіантом C/C IL-10 ( $OR=0,65$ ) і гетерозиготним G/G  $TNF-\alpha$  ( $OR=0,53$ ); тенденція до асоціації C/C IL-4 ( $OR=0,87$ ) ( $p>0,05$ ) (рис. 4).

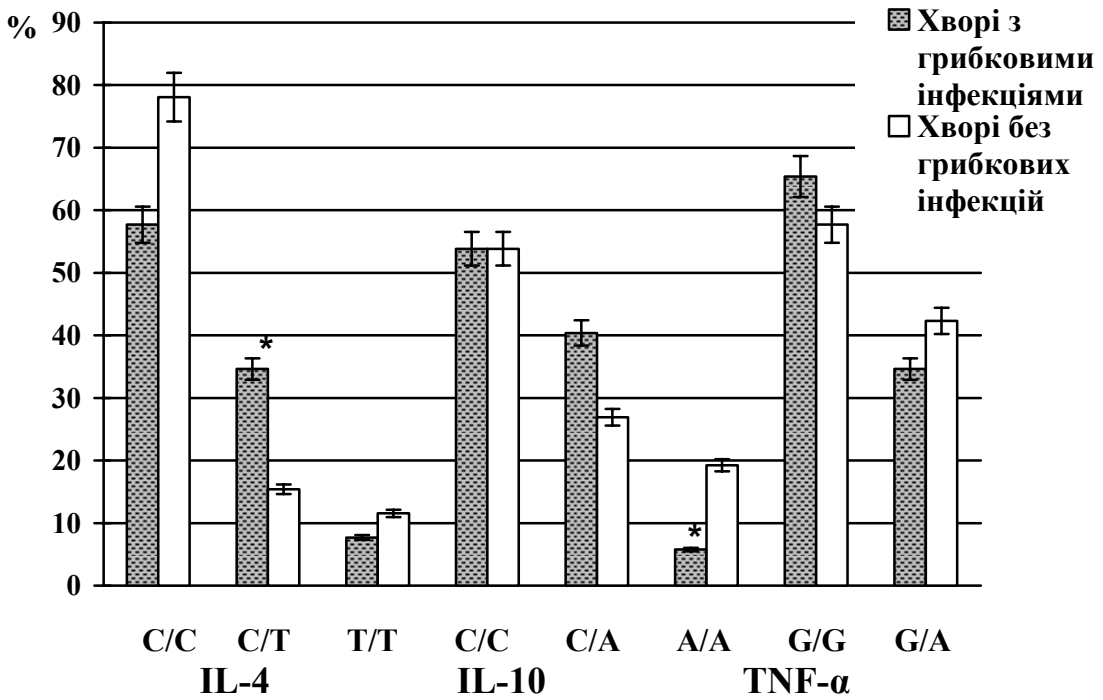


Рис. 3. Розподіл генотипів поліморфізмів генів цитокінів у ВІЛ-інфікованих у залежності від інфікування грибковими агентами.

*Примітка.* \* – достовірна різниця показника щодо відповідного генотипу ВІЛ-інфікованих без грибкових інфекцій,  $p < 0,05$  ( $p$  розраховувалось з використанням критерію  $\chi^2$  і критерію Фішера).

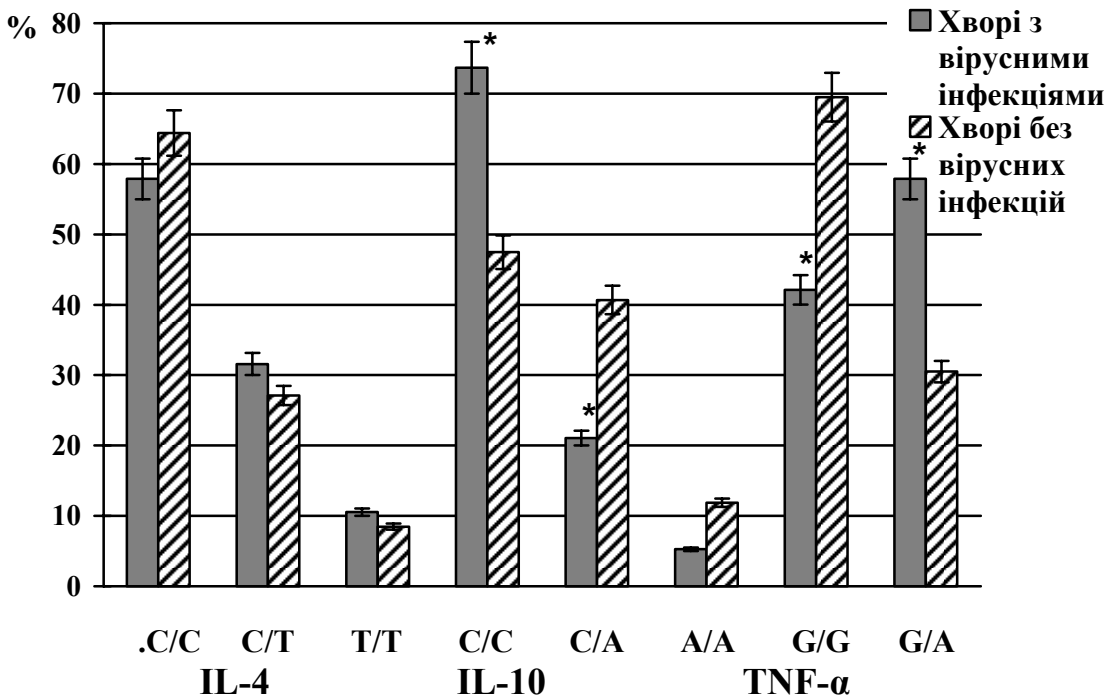


Рис. 4. Розподіл генотипів поліморфізмів генів цитокінів у ВІЛ-інфікованих у залежності від інфікування вірусними агентами.

*Примітка.* \* – достовірна різниця показника щодо відповідного генотипу ВІЛ-інфікованих без вірусних інфекцій,  $p < 0,05$  ( $p$  розраховувалось з використанням критерію  $\chi^2$  і критерію Фішера).



Гомозигот за основним алелем гену TNF- $\alpha$ , які не мали проявів вірусних інфекцій, було у 1,7 разу менше (OR=1,83,  $p<0,05$ ) (рис. 4). Це свідчить про позитивний вплив генного варіанту щодо розвитку захворювань вірусної етіології на тлі інфікування ВІЛ. Подібну ситуацію прослідковуємо щодо протекторного впливу C/A варіанту IL-10, коли значення показника досягає репрезентативного рівня (OR=1,93,  $p<0,05$ ).

Доведене протекторне значення гомозиготного G/G варіанту гену TNF- $\alpha$  щодо інфікування паразитарними агентами (рис. 5). Так, у носіїв вказаного генотипу інвазії реєструються рідше у 1,6 разу (OR=1,79,  $p<0,05$ ).

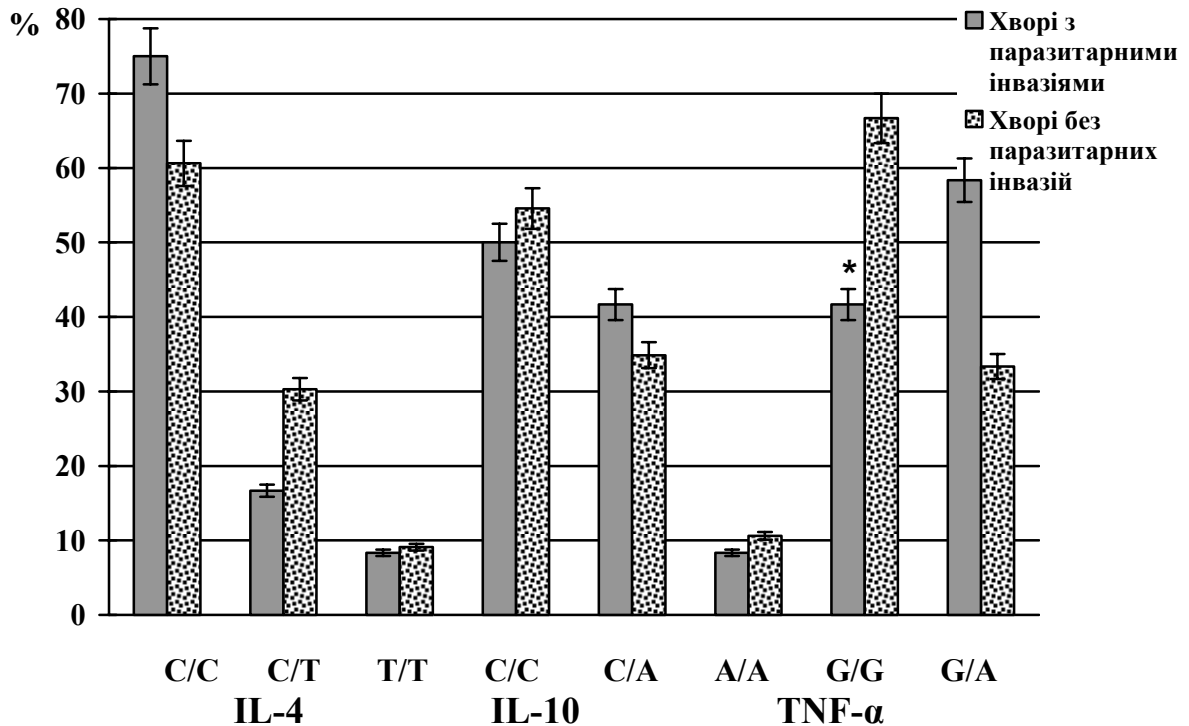


Рис. 5. Розподіл генотипів поліморфізмів генів цитокінів у ВІЛ-інфікованих у залежності від інфікування паразитарними агентами.

*Примітка.* \* – достовірна різниця показника щодо відповідного генотипу ВІЛ-інфікованих без паразитарних інвазій,  $p<0,05$  (р розраховувалось з використанням критерію  $\chi^2$  і критерію Фішера).

Методом альтернативного послідовного аналізу Вальда встановлено, що достовірними модуляторами розвитку тяжких уражень ЦНС при ВІЛ-інфекції/СНІДі є носійство мінорного генотипу гену IL-10, гетерозиготного варіанту TNF- $\alpha$ , високі рівні відповідних цитокінів на тлі вираженого імунodefіциту. Прогностичний коефіцієнт (ПК) вказаних параметрів складає -15,32, що відповідає >95 % реалізації прогнозу розвитку органічних уражень ЦНС у ВІЛ-інфікованої особи. Найбільш несприятливими показниками щодо ризику легеневих форм туберкульозу можна вважати сполучення гетерозиготного варіанту гену IL-10, гомозиготного за основним алелем варіанту гену TNF- $\alpha$ , сироваткові рівні IL-10 і TNF- $\alpha$   $\geq 10,0$  і  $\geq 1,0$  пг/мл відповідно, кількість Т-хелперів  $\leq 200$  клітин/мкл (сумарний ПК=-15,12, ступінь вірогідності безпомилкового прогнозу (СВБП) >95 %). Прогностичне значення факторів ризику позалегенеєвих форм сухот у хворих на ВІЛ-інфекцію в

цілому аналогічне до модуляторів туберкульозу легень: носійство С/А генотипу IL-10, G/G TNF- $\alpha$ , високі рівні даних цитокінів на фоні вираженої імуносупресії (сумарний ПК=-11,32, СВБП >90 %). Реалізації прогнозу розвитку герпесвірусних інфекцій у >90 % випадків відповідає сполучення гомозиготного за основним алелем варіанту гену IL-10 і гетерозиготного TNF- $\alpha$  з високим рівнем продукції цитокінів і низькими значеннями CD4+ клітин (ПК =-10,26).

Отримані у ході роботи дані змін імуногенетичних показників у ВІЛ-інфікованих осіб стали підґрунтям для створення комп'ютеризованої математичної моделі системи підтримки прийняття рішення (СППР), яка була пристосована для оцінки ступеню ризику розвитку ВІЛ-асоційованої патології залежно від сукупності імуногенетичних параметрів (носійство поліморфних локусів гену IL-10, TNF- $\alpha$ ; рівні відповідних цитокінів у сироватці крові; абсолютна кількість CD4+ Т-лімфоцитів). Алгоритм функціонування запропонованої СППР ґрунтується на початкових значеннях показників, які вводяться лікарем, і перетині класів розпізнавання, що характеризують функціональний стан процесу недуги.

У режимі екзамену було встановлено, що представлена математична модель може бути запропонована для використання у клінічній практиці при визначенні ризику розвитку опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих осіб та спроможна підвищити ефективність прогнозування небажаних наслідків з урахуванням імуногенетичних особливостей індивідууму.

## **ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у поглибленні уявлення про особливості ВІЛ-інфекції у сучасних соціально-екологічних умовах Північно-Східного регіону України. На підставі вивчення рівнів цитокінів, частоти виявлення алельних варіантів їх генів, клініко-епідеміологічних особливостей перебігу захворювання та аналізу соціально-поведінкових характеристик ВІЛ-інфікованих осіб, створено систему підтримки прийняття рішень, обґрунтовано покращення ефективності діагностики та оптимізацію медичного спостереження при ВІЛ-інфекції/СНІДі.

1 За динамікою виявлення антитіл до ВІЛ1/2 серед різних груп населення Сумська область є відносно стабільною. Найбільш небезпечна епідемічна ситуація складається серед осіб, що перебувають у місцях позбавлення волі, де показники інфікування є на рівні або перевищують у 1,3-1,5 разу загальнонаціональні ( $p < 0,05$ ). Споживачі ін'єкційних наркотиків залишаються основною рушійною силою розповсюдження інфекції та складають 32,34 % осіб з ВІЛ, що відповідає загальноукраїнським даним. Тенденцією останніх років є збільшення питомої ваги нових випадків захворювання серед вагітних жінок і обстежених за клінічними показаннями з 10,88 % до 26,98 % і з 7,69 % до 30,95 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Поширення ВІЛ-інфекції серед населення регіону характеризується переважним ураженням осіб чоловічої статі (64,99 %,  $p < 0,01$ ), репродуктивного та працездатного віку (89,87 % нових випадків ВІЛ-інфекції,  $p < 0,001$ ).

2 У регіоні основними причинами звернення за медичною допомогою пацієнтів з ВІЛ-інфекцією є патологія нервової системи (54,73 %), ураження печінки (89,71 %), шкірних покривів (65,84 %), легень (18,12 %). Більшість ВІЛ-інфікованих пацієнтів (75,72 %) знаходяться на пізніх стадіях захворювання та мають прояви декількох опортуністичних інфекцій. Перебіг захворювання залежить від шляху передавання збудника, що обумовлено значною частотою поєднання ВІЛ-інфекції з вірусними гепатитами В, С в осіб з парентеральним шляхом передавання ВІЛ (78,57-85,54 % проти 43,42 % в осіб, інфікованих статевим шляхом,  $p < 0,001$ ); більш тяжким перебігом недуги в осіб з ймовірним статевим шляхом інфікування внаслідок несвоєчасної діагностики ВІЛ-інфекції ( $p < 0,001$ ).

3 Визначено соціально-поведінкові фактори, які сприяють поширенню ВІЛ серед населення регіону: незахищені статеві контакти, у тому числі з наркозалежними особами (84,62 %); споживання наркотичних речовин ін'єкційним шляхом (62,80 %); перебування у місцях позбавлення волі (35,90 %); наявність венеричних захворювань (29,49 %).

4 У ВІЛ-інфікованих осіб спостерігається підвищення сироваткової концентрації ІЛ-10 ( $p < 0,001$ ) і TNF- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ) при відсутності достовірно значимих змін ІЛ-4. Зрушення показників виразніші у хворих при рівні CD4+ Т-лімфоцитів  $\leq 200$  клітин/мкл (ІЛ-10,  $p < 0,001$ ; TNF- $\alpha$ ,  $p < 0,05$ ). Серед пацієнтів з рівнем ІЛ-10 понад 10,0 пг/мл і TNF- $\alpha$  понад 1,0 пг/мл частіше виявляються пізні стадії захворювання ( $p < 0,05$ ), тяжкий перебіг недуги, обумовлений наявністю численних опортуністичних інфекцій ( $p < 0,05$ ), зокрема туберкульозу ( $p < 0,01$ ) і паразитарних інвазій ( $p < 0,05$ ).

5 Серед ВІЛ-інфікованих українців Північно-Східного регіону домінуючими варіантами поліморфних ділянок промотерних регіонів генів ІЛ-4 (-590С/Т), ІЛ-10 (-592С/А), TNF- $\alpha$  (-308G/А) є гомозиготи за основним алелем (62,82 %, 53,85 %, 62,82 % відповідно), що відповідає показникам донорів крові і групи високого ризику зараження. В осіб з ВІЛ є підвищений вміст: Т/Т варіанту гену ІЛ-4 ( $p < 0,05$ ), G/А TNF- $\alpha$  ( $p < 0,01$ ), при цьому сприйнятливість щодо інфікування ВІЛ не залежить від статі; А/А ІЛ-10, який асоціювався із захворюванням у чоловіків ( $p < 0,05$ ). Виявлений протекторний вплив носійства гомозиготного за основним алелем генотипу ІЛ-10 серед осіб чоловічої статі ( $p < 0,05$ ).

6 Доведено, що сироватковий рівень цитокінів визначається алельними варіантами відповідних генів: вищі концентрації інтерлейкінів як у нормі, так і при ВІЛ-інфекції, виявлені у гомозигот за основними алелями генів ІЛ-10 ( $p < 0,05-0,001$ ) і TNF- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ); нижчий вміст ІЛ-10 – в осіб зі СНІДом, носіїв мінорного генотипу А/А ( $p < 0,01$ ). Встановлена асоціація носійства варіанту С/А гену ІЛ-10 з бактеріальними, С/С ІЛ-10 і G/А TNF- $\alpha$  – з вірусними, С/Т ІЛ-4 – з грибковими інфекціями. Доведений протекторний вплив А/А ІЛ-10 – при грибкових, С/А ІЛ-10 – при вірусних, G/G TNF- $\alpha$  – при вірусних і паразитарних захворюваннях ( $p < 0,05$ ).

7 Прогнозування і своєчасна діагностика опортуністичних інфекцій у осіб з ВІЛ з використанням інформаційно-програмного забезпечення системи підтримки прийняття рішень, яке базується на виявлених змінах імунологічних і генетичних показників, дозволяє попередити небажані наслідки при ВІЛ-інфекції/СНІДі.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1 З метою прогнозування ризику розвитку опортуністичних інфекцій і проградієнтного перебігу захворювання у комплексному обстеженні хворих на ВІЛ-інфекцію слід здійснювати визначення сироваткових рівнів ІЛ-10 і TNF- $\alpha$  і алельного поліморфізму генів ІЛ-10 (-592С/А), TNF- $\alpha$  (-308G/А) з врахуванням, що сполучення високих рівнів цитокінів на тлі носійства гетерозиготних алельних варіантів обумовлює схильність до тяжкого перебігу хвороби з розвитком туберкульозу і органічних уражень ЦНС.

2 Для оцінки ступеню ризику розвитку ВІЛ-асоційованої патології рекомендується використовувати інформаційно-програмне забезпечення системи підтримки прийняття рішень, що ґрунтується на виявлених змінах імуногенетичних показників, яке спроможне з вірогідністю >90 % прогнозувати появу тяжких уражень ЦНС, легеневого і позалегеневого туберкульозу, герпесвірусних інфекцій у ВІЛ-інфікованих осіб, носіїв різних генотипів генів цитокінів, з сироватковими рівнями ІЛ-10  $\geq 10,0$  пг/мл і TNF- $\alpha$   $\geq 1,0$  пг/мл і вираженим імунодефіцитом.

3 При здійсненні епідемічного нагляду необхідно встановлювати регіональні особливості ВІЛ-інфекції з врахуванням переважного ураження чоловіків молодого віку, які споживають наркотичні речовини ін'єкційно; розширювати контингент, що потребує проведення скринінгових досліджень на ВІЛ-інфекцію, за рахунок осіб чоловічої статі з ризикованою сексуальною поведінкою.

## ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1 Козинець А. І. Частота виявлення ВІЛ-інфікованих серед донорів крові / А. І. Козинець // Імунологія та алергологія. – 2001. – №4. – С. 33-34.

2 Піддубна А. І. ВІЛ-інфекція: клініко-імунологічні аспекти / А. І. Піддубна, М. Д. Чемич // Вісник СумДУ, серія Медицина. – 2009. – №1. – С. 160-168 *(здобувачем проведено огляд та аналіз сучасних літературних джерел, узагальнення отриманих даних досліджень та написання статті – 90 %)*.

3 Піддубна А. І. Динаміка виявлення ВІЛ-інфікованих серед різних груп населення Сумської області / А. І. Піддубна, М. М. Каплін // Вісник СумДУ, серія Медицина. – 2009. – №1. – С. 156-159 *(здобувачем здійснено збір матеріалу, лабораторних досліджень, статистичну обробку результатів, узагальнення отриманих даних та написання статті – 90 %)*.

4 Чемич М. Д. Клініко-епідеміологічні особливості ВІЛ-інфекції / М. Д. Чемич, А. І. Піддубна // Вісник СумДУ, серія Медицина. – 2009. – №2. – С. 173-184 *(здобувачем проведено аналіз даних літературних джерел, узагальнення отриманих даних та підготовка статті до друку – 80 %)*.

5 Піддубна А. І. Клінічні прояви ВІЛ-інфекції/СНІДу / А. І. Піддубна, М. Д. Чемич // Вісник СумДУ, серія Медицина. – 2010. – №2. – С. 128-134 *(здобувачем проведено підбір та клінічне обстеження тематичних хворих, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, узагальнення отриманих даних, написання статті – 90 %)*.

6 Піддубна А. І. Сучасні тенденції епідемічного процесу ВІЛ-інфекції на Сумщині / А. І. Піддубна, М. Д. Чемич // Профілактична медицина. – 2011. –

№2(14). – С. 49-53 *(здобувачем проведено аналіз проблеми за оглядом сучасної літератури, узагальнення отриманих даних власних досліджень, написання статті – 85 %)*.

7 Чемич М. Д. Поліморфізм генів цитокінів і ВІЛ-інфекція / М. Д. Чемич, А. І. Піддубна // Інфекційні хвороби. – 2012. – №1(67). – С. 75-83 *(здобувачем проведено аналіз проблеми за оглядом сучасної літератури, узагальнення отриманих даних досліджень та написання статті – 80 %)*.

8 Piddubna A. I. Modern trends of the epidemic process of HIV infection in North-Eastern region of Ukraine / A. I. Piddubna, M. D. Chemych // HIV&AIDS Review. – 2012. – Vol. 11, №4. – P. 84-86 *(здобувачем здійснено збір матеріалу, статистичну обробку результатів, узагальнення отриманих епідеміологічних даних, написання та підготовку статті до друку – 90 %)*.

9 Піддубна А. І. Імунологічні зміни та профіль цитокінів у хворих на ВІЛ-інфекцію / А. І. Піддубна, М. Д. Чемич // Інфекційні хвороби. – 2013. – №2(72). – С. 20-26 *(здобувачем здійснено збір матеріалу, статистичну обробку результатів, узагальнення отриманих даних, написання та підготовку статті до друку – 90 %)*.

10 Козинець А. І. Виявлення антитіл до ВІЛ в крові донорів, як метод профілактики СНІДу / А. І. Козинець, О. О. Лобанов // Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів (19-21 квітня 2006 р., м. Суми). – Суми: Видавництво СумДУ, 2006. – С. 108-109 *(здобувачем здійснено збір матеріалу, лабораторних досліджень, статистичну обробку результатів, узагальнення отриманих даних та написання тез – 90 %)*.

11 Козинець А. І. Динаміка виявлення антитіл до ВІЛ серед груп ризику та в крові донорів / А. І. Козинець, О. О. Лобанов // Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів (25-26 квітня 2007 р., м. Суми). – Суми: Видавництво СумДУ, 2007. – С. 47-48 *(здобувачем здійснено збір матеріалу, лабораторних досліджень, статистичну обробку результатів, узагальнення отриманих даних та написання тез – 85 %)*.

12 Піддубна А. І. Динаміка виявлення ВІЛ-інфікованих серед населення Сумської області / А. І. Піддубна // Наука и образование – 2008: Матеріали за IV міжнародна научна практична конференція (3-15 януари 2008 г., Софія, Бґларія). – Софія: Бґл ГРАД-БГ, 2008. – С. 66-68.

13 Піддубна А. І. Динаміка виявлення ВІЛ-інфікованих серед різних груп населення Сумської області / А. І. Піддубна // Сучасні досягнення теоретичної та практичної медицини: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів (24-25 квітня 2008 р., м. Суми). – Суми: Видавництво СумДУ, 2008. – С. 72-73.

14 Піддубна А. І. Розповсюдження ВІЛ серед споживачів ін'єкційних наркотиків Сумської області / А. І. Піддубна // Nastolení moderní vědy – 2008: Materiály IV Mezinárodní vědecko-praktická konference (27 září - 5 října 2008 r., Praha, Česká republika). – Praha: Education and Science, 2008. – С. 39-41.

15 Піддубна А. І. Ураження нервової системи у ВІЛ-інфікованих / А. І. Піддубна // Сучасні проблеми нейроінфекцій: Матеріали обласної науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини, присвячених пам'яті З. Й. Красовицького (5 листопада 2008 р., м. Суми). – Суми: Вид-во СумДУ, 2008. – С. 36-37.

16 Піддубна А. І. Частота і характер опортуністичних інфекцій при СНІД в умовах Північно-Східного регіону / А. І. Піддубна, М. Д. Чемич // Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і парентеральних вірусних гепатитів: Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів (12-13 лютого 2009 р., м. Харків). – Харків, 2009. – С. 94-95 (*здобувачем здійснено збір матеріалу, статистичну обробку даних, аналіз результатів дослідження та написання тез – 90 %*).

17 Piddubna A. I. Epidemiology of HIV infection in Sumy region / A. I. Piddubna // Abstract book of 2-nd International Scientific Interdisciplinary Congress for medical students and young doctors (8-10 April 2009, Kharkiv). – Kharkiv, 2009. – P. 168.

18 Піддубна А. І. Динаміка виявлення ВІЛ-інфікованих серед осіб, обстежених за клінічними показаннями / А. І. Піддубна // Актуальні питання клінічної медицини: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів (23-24 квітня 2009 р., м. Суми). – Суми, 2009. – С. 44.

19 Піддубна А. І. Аналіз епідемічного процесу з ВІЛ/СНІД у Сумській області / А. І. Піддубна // Матеріали XIII міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених (27-29 квітня 2009 р., м. Тернопіль). – Тернопіль: ТДМУ “Укрмедкнига”, 2009. – С. 94.

20 Піддубна А. І. Характеристика клінічних проявів ВІЛ-інфекції в умовах Північно-Східного регіону / А. І. Піддубна, М. Д. Чемич // Інфекційні хвороби у клінічній та епідеміологічній практиці: Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України (21-22 травня 2009 р., м. Львів). – Тернопіль: ТДМУ “Укрмедкнига”, 2009. – С. 84-85 (*здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, аналіз результатів дослідження та написання тез – 85 %*).

21 Поддубная А. И. Эпидемические особенности ВИЧ-инфекции в Сумской области / А. И. Поддубная, Н. Д. Чемич // Первый шаг в науку – 2009: Сборник материалов международного форума студенческой и учащейся молодежи. – Минск: “Право и экономика”, 2010. – С. 227-230 (*здобувачем здійснено збір матеріалу, статистичну обробку результатів, узагальнення отриманих даних власних досліджень та написання статті – 85 %*).

22 Піддубна А. І. ВІЛ-інфекція як медико-соціальна проблема / А. І. Піддубна // Інфекції у практиці клініциста. Антибактеріальна, антивірусна, імунотерапія і імунпрофілактика в умовах поліклініки та стаціонару: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (1-2 квітня 2010 р., м. Харків). – Харків, 2010. – С. 275-276.

23 Піддубна А. І. Актуальні проблеми ВІЛ-інфекції у Сумській області / А. І. Піддубна // Молодь – медицині майбутнього: Матеріали міжнародної наукової

конференції студентів та молодих вчених, присвяченої 200-річчю з дня народження М. І. Пирогова (22-23 квітня 2010 р., м. Одеса). – Одеса, 2010. – С. 133.

24 Піддубна А. І. Залежність клінічних проявів СНІДу від рівня CD4-клітин / А. І. Піддубна // Актуальні питання клінічної медицини: Матеріали науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів (22-23 квітня 2010 р., м. Суми). – Суми: Видавництво СумДУ, 2010. – С. 114-115.

25 Піддубна А. І. Патологія шлунково-кишкового тракту у ВІЛ-інфікованих / А. І. Піддубна // Хіміо- та імунотерапія інфекційних хвороб: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (18-19 травня 2010 р., м. Суми). – Суми: Видавництво СумДУ, 2010. – С. 74-75.

26 Піддубна А. І. Вірусні та паразитарні хвороби при ВІЛ-інфекції / А. І. Піддубна, М. Д. Чемич // Сучасні аспекти військової медицини: Збірник наукових праць головного військово-медичного клінічного центру “ГВКГ” МО України. – Київ, 2010. – С. 140-142 *(здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів та написання тез – 90 %)*.

27 Чемич М. Д. ВІЛ-інфекція/СНІД у дітей та підлітків / М. Д. Чемич, А. І. Піддубна // Актуальні питання педіатрії: Матеріали обласної науково-практичної конференції (23 вересня 2010 р., м. Суми). – Суми, 2010. – С. 39-41 *(здобувачем здійснено збір матеріалу досліджень, узагальнення та статистична обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку – 80 %)*.

28 Піддубна А. І. Особливості перебігу ВІЛ-інфекції з ураженням нервової системи / А. І. Піддубна, М. Д. Чемич // Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (31 березня - 1 квітня 2011 р., м. Харків). – Харків: Вид-во Віровець А.П. “Апостроф”, 2011. – С. 204-205 *(здобувачем здійснено збір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, написання тез – 90 %)*.

29 Piddubna A. I. Clinical and epidemiological features of HIV/AIDS in terms of North-Eastern region of Ukraine / A. I. Piddubna // Молодёжная наука и современность: Материалы 76-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием (19-20 апреля 2011 г, г. Курск, РФ). – Курск: ГОУ ВПО КГМУ, 2011. – С. 271-272.

30 Піддубна А. І. Залежність клінічних проявів вірусних та паразитарних хвороб при ВІЛ/СНІД від рівня імунокомпетентних клітин / А. І. Піддубна // Актуальні питання клінічної медицини: Матеріали науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів (20-22 квітня 2011 р., м. Суми). – Суми, 2011. – С. 146-147.

31 Піддубна А. І. Предиктори інфікування вірусом імунодефіциту людини в умовах Північно-Східного регіону України / А. І. Піддубна, М. Д. Чемич // Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України (19-20 травня 2011 р., м. Суми). – Тернопіль: ТДМУ “Укрмедкнига”, 2011. – С. 323-325 *(здобувачем здійснено збір матеріалу, статистичну обробку результатів, узагальнення отриманих даних та написання тез – 90 %)*.

32 Поддубная А. И. Грибковые поражения у ВИЧ-позитивных лиц в Северо-Восточном регионе Украины / А. И. Поддубная, Н. Д. Чемич // Проблемы медицинской микологии. – 2011. – №2. – С. 102 (*здобувачем здійснено збір матеріалу, статистичну обробку результатів, узагальнення отриманих даних та підготовку тез до друку – 80 %*).

33 Гендерний фактор у поширенні ВІЛ-інфекції на Сумщині / Н. Г. Малиш, М. Д. Чемич, А. І. Піддубна, С. Л. Грабовий, В. М. Бутенко // Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і захворювань з парентеральним шляхом передачі: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (20-21 жовтня 2011 р., м. Харків). – Харків, 2011. – С. 76-78 (*здобувачем здійснено збір матеріалу, статистичну обробку даних та підготовку тез до друку – 50 %*).

34 Піддубна А. І. Особливості діагностики туберкульозу у осіб, що живуть з ВІЛ / А. І. Піддубна // Актуальні питання клінічної медицини: Матеріали науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів, присвяченій 20-річчю заснування медичного інституту (10-12 квітня 2012 р., м. Суми). – Суми, 2012. – С. 143.

35 Piddubna A. I. Clinical presentations of viral and parasitic diseases in HIV infection / A. I. Piddubna, A. Magufwa // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: Матеріали міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених, присвяченій 155-річчю з дня народження В. В. Підвисоцького (19-20 квітня 2012 р., м. Одеса). – Одеса, 2012. – С. 155-156 (*здобувачем проведено клінічне обстеження тематичних хворих, збір матеріалу, статистичну обробку результатів та написання тез – 90 %*).

36 Піддубна А. І. Характеристика соціального і психічного стану ВІЛ-інфікованих / А. І. Піддубна // Природно-осередкові інфекції: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів (17-18 травня 2012 р., м. Ужгород). – Тернопіль: ТДМУ “Укрмедкнига”, 2012. – С. 254-256.

37 Поддубная А. И. Цитокиновый профиль у ВИЧ-инфицированных пациентов с кандидозной инфекцией / А. И. Поддубная // Проблемы медицинской микологии. – 2012. – №2. – С. 119.

38 Поддубная А. И. Особенности клинического течения ВИЧ-инфекции при различных путях инфицирования вирусом / А. И. Поддубная, Н. Д. Чемич // Журнал инфектологии. – 2012. – №3. – С. 81-82 (*здобувачем здійснено збір матеріалу, статистичну обробку результатів, узагальнення отриманих даних та підготовка тез до друку – 80 %*).

39 Поддубная А. И. Зависимость профиля цитокинов от уровня иммунокомпетентных клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов / А. И. Поддубная // Студенческая наука – 2012: Материалы Всероссийской студенческой научной конференции (18-19 октября 2012 г., г. Санкт-Петербург). – Санкт-Петербург: Издание СПбГПМУ, 2012. – С. 70.

40 Поддубная А. И. Баланс интерлейкина-4, интерлейкина-10, фактора некроза опухоли-альфа у больных ВИЧ-инфекцией / А. И. Поддубная, Н. Д. Чемич // V ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням – 2013: Материалы V ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням (25-27 марта



2013 г., г. Москва). – Москва, 2013. – С. 317 (здобувачем здійснено збір матеріалу, статистичну обробку результатів, узагальнення отриманих даних та написання тез – 80 %).

41 Piddubna A. I. Interleukin profile in HIV-infected individuals with different level of immunodeficiency / A. I. Piddubna // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (10-12 квітня 2013 р., м. Суми). – Суми, 2013. – С. 141.

42 Піддубна А. І. Поліморфізм гену IL-4 (-590C/T) у ВІЛ-інфікованих осіб / А. І. Піддубна // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (10-12 квітня 2013 р., м. Суми). – Суми, 2013. – С. 148.

43 Піддубна А. І. Поліморфізм гену IL-10 (-592C/A) у ВІЛ-інфікованих осіб / А. І. Піддубна // Сучасні аспекти медицини і фармації: Тези доповідей 73 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченій Дню науки (16-17 травня 2013 р., м. Запоріжжя). – Запоріжжя, 2013. – С. 144.

44 Піддубна А. І. Поліморфізм гену TNF- $\alpha$  (-308G/A) у ВІЛ-інфікованих осіб / А. І. Піддубна // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини (19-20 червня 2013 р., м. Суми). – Суми, 2013. – С. 81-83.

45 Поддубная А. И. Полиморфизм гена TNF- $\alpha$  (-308G/A) у ВИЧ-инфицированных лиц с кандидозной инфекцией / А. И. Поддубная, М. Д. Чемич // Проблемы медицинской микологии. – 2013. – №2. – С. 113 (здобувачем здійснено збір матеріалу, статистичну обробку даних та підготовку тез до друку – 85 %).

46 Piddubna A. I. IL-4, IL-10 and TNF- $\alpha$  Profile in North-Eastern Ukrainian HIV-1 Infected Individuals with Different Level of Immunodeficiency / A. I. Piddubna // Sex Transm Infect. – 2013. – Vol. 89 (Suppl 1). – P. A143.

## АНОТАЦІЯ

***Піддубна А. І. Імуногенетичні зміни у ВІЛ-інфікованих та клініко-епідеміологічні особливості ВІЛ-інфекції в умовах Північно-Східного регіону України. – Рукопис.***

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2013.

У дисертаційній роботі представлені результати вивчення балансу цитокінів, поліморфізму їх генів, клінічних та епідеміологічних особливостей ВІЛ-інфекції та соціально-поведінкових реакцій ЛЖВ в умовах Північно-Східного регіону України.

Встановлено, що Сумська область є відносно благополучною за кількістю виявлених ВІЛ-інфікованих, проте існують передумови для розвитку епідемії серед широких верств населення. Виявлено відмінності у клінічному перебігу захворювання залежно від шляху передавання збудника. Підтверджено, що в умовах Північно-Східного регіону України основною характеристикою ЛЖВ є поведінка підвищеного ризику. Зазначена несприятлива модуляція високих сироваткових

рівнів IL-10 і TNF- $\alpha$  з клінічною картиною захворювання на тлі інфікування ВІЛ. Вперше на популяції ВІЛ-інфікованих і практично здорових українців вивчено розподіл алельних варіантів генів IL-4 (-590C/T), IL-10 (-592C/A), TNF- $\alpha$  (-308G/A). Доведена важлива роль імуногенетичних показників у якості предикторів варіанту перебігу ВІЛ-інфекції, що у свою чергу зумовлює можливість використання вищезгаданих параметрів з метою своєчасної діагностики патологічних станів, асоційованих з ВІЛ, і попередження прогресивного перебігу захворювання.

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, епідемічний процес, опортуністичні інфекції, цитокіни, поліморфізм поодиноких нуклеотидів генів цитокінів, соціально-поведінкові характеристики.

## АННОТАЦІЯ

*Поддубная А. И. Иммуногенетические изменения у ВИЧ-инфицированных и клинико-эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции в условиях Северо-Восточного региона Украины. – Рукопись.*

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова МОЗ Украины, Винница, 2013.

В диссертационной работе представлены результаты изучения баланса цитокинов, полиморфизма их генов, клинических и эпидемиологических особенностей ВИЧ-инфекции и социально-поведенческих реакций ЛЖВ в условиях Северо-Восточного региона Украины.

Установлено, что Сумская область среди регионов Украины является относительно благополучной по количеству выявленных ВИЧ-инфицированных, однако существуют предпосылки для развития эпидемии среди широких слоев населения. Проведенные исследования доказали, что на территории региона именно у мужчины 18-29 лет, который потребляет наркотические вещества инъекционным путем, вероятен диагноз ВИЧ-инфекции. В последние годы в области наблюдается тенденция к увеличению количества госпитализированных в профильные стационары по поводу ВИЧ-инфекции. У пациентов установлен значительный удельный вес патологии нервной системы, поражения гепатобилиарного, респираторного тракта, кожных покровов и слизистых. Выявлены различия в клиническом течении заболевания в зависимости от пути передачи возбудителя. В частности, у инфицированных половым путем чаще были диагностированы паразитарные инвазии, туберкулез легочных и внелегочных локализаций, органические поражения ЦНС.

При анализе социо-поведенческих характеристик обнаружено, что в условиях Северо-Восточного региона Украины основной характеристикой ЛЖВ является поведение повышенного риска, а именно, потребление наркотических веществ инъекционным путем и рискованное сексуальное поведение.

Доказана неблагоприятная модуляция высоких сывороточных уровней IL-10 и TNF- $\alpha$  с клинической картиной заболевания на фоне инфицирования ВИЧ, которая особенно значительна у больных с тяжелым иммунодефицитом. Установлен факт

ограниченного использования в качестве прогностического фактора баланса IL-4 из-за отсутствия достоверных сдвигов показателей в когортах исследуемых групп.

Впервые на популяции ВИЧ-инфицированных и практически здоровых украинцев изучено распределение аллельных вариантов генов IL-4 (-590C/T), IL-10 (-592C/A), TNF- $\alpha$  (-308G/A). Установлено, что неблагоприятными для инфицирования ВИЧ являются минорные генотипы генов IL-4, IL-10 и гетерозиготный вариант гена TNF- $\alpha$ . Доказана протекторная ассоциация носительства C/C IL-10 среди мужчин; неблагоприятное влияние генотипа C/A IL-10 и G/A TNF- $\alpha$  на течение болезни. Определена ассоциация гетерозиготного варианта гена IL-10 с бактериальными инфекциями, в том числе с туберкулезом; гена TNF- $\alpha$  – с инфицированием вирусными агентами, тенденция к ассоциации с паразитарными инвазиями.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, эпидемический процесс, оппортунистические инфекции, цитокины, единичный нуклеотидный полиморфизм генов цитокинов, социально-поведенческие характеристики.

#### ABSTRACT

*Piddubna A. I. Immunogenetic changes in HIV-infected, clinical and epidemiological features of HIV infection in North-Eastern region of Ukraine. – Manuscript.*

The dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in the specialty 14.01.13 – Infectious Diseases. National Pirogov Memorial Medical University Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2013.

The study results of cytokines balance, cytokines genes single nucleotide polymorphism, clinical, epidemiological features of HIV infection, social and behavioral characteristics of PLHIV in terms of North-Eastern region of Ukraine are presented in the dissertation.

It was found that Sumy region is relatively prosperous in the number of registered HIV-infected among other regions of Ukraine, but there are prerequisites for the development of the epidemic in the general population. The differences in the clinical course of the disease depending on the route of transmission were identified. It was confirmed that high-risk behavior remains the main characteristic among PLHIV in the North-Eastern region of Ukraine. Unfavorable modulation between high IL-10 and TNF- $\alpha$  serum levels and HIV infection clinical course was proved. The distribution of IL-4 (-590C/T), IL-10 (-592C/A), TNF- $\alpha$  (-308G/A) genes allelic variants in HIV-infected and healthy Ukrainians was studied at the first time. The important role of immunogenetic changes as predictors of HIV infection clinical course was proved, which in turn determines the application of these parameters for timely diagnosis of HIV-associated pathological conditions and prevention of the disease progression.

**Key words:** HIV infection, epidemiological process, opportunistic infections, cytokines, cytokines genes single nucleotide polymorphism, social and behavioral characteristics.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

<b>АТ</b>	–	антитіла
<b>ВІЛ</b>	–	вірус імунодефіциту людини
<b>ВООЗ</b>	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
<b>ГВРЗ</b>	–	група високого ризику зараження
<b>ЗПСШ</b>	–	захворювання, що передаються статевим шляхом
<b>ЛЖВ</b>	–	люди, що живуть з ВІЛ
<b>ПК</b>	–	прогностичний коефіцієнт
<b>СВБП</b>	–	ступінь вірогідності безпомилкового прогнозу
<b>СІН</b>	–	споживачі ін'єкційних наркотиків
<b>СНІД</b>	–	синдром набутого імунодефіциту
<b>СОІКЛ</b>	–	Сумська обласна інфекційна клінічна лікарня ім. З. Й. Красовицького
<b>СППР</b>	–	система підтримки прийняття рішень
<b>ЦНС</b>	–	центральна нервова система
<b>ЧНСК</b>	–	чисельні незахищені сексуальні контакти
<b>ІЛ</b>	–	інтерлейкін
<b>SNP</b>	–	поліморфізм поодиноких нуклеотидів
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	–	фактор некрозу пухлин альфа

Підп. до друку 21.10.2013. Формат 60х90/16. Друк офсетний.  
Папір офсетний. Умов. друк. арк. 0,9. Тираж 100 пр. Вид. № 24.

ВВП “Мрія” ТОВ. 40000, м. Суми, вул. Кузнечна, 2.  
Свідоцтво про внесення до державного реєстру України:  
серія ДК, № 36

