

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

КИРИЧЕНКО ТЕТЯНА СТАНІСЛАВІВНА

УДК: 616.98:578.828]-036.22-08

**КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ
ТА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ НА ОСНОВІ ВИЗНАЧЕННЯ
РОЛІ ПОЛІМОРФІЗМУ ASP299GLY ГЕНУ TLR4**

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 – 2014

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України “Українська медична стоматологічна академія” МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **ДУБИНСЬКА Галина Михайлівна**, Вищий державний навчальний заклад України “Українська медична стоматологічна академія” МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **ГОЛУБОВСЬКА Ольга Анатоліївна**, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб

доктор медичних наук, професор **КИРИЧЕНКО Дмитро Федорович**, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, професор кафедри інфекційних хвороб

Захист відбудеться “28” квітня 2014 року об 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.03 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

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

Автореферат розісланий “28” березня 2014р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Н.І. Токарчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. ВІЛ-інфекція продовжує посідати провідне місце серед проблем охорони здоров'я багатьох країн світу [Малий В. П., 2009; Голубовська О. А., 2011; Доклад UNAIDS о глобальной эпидемии СПИДа, 2012]. Принципові відмінності цієї інфекції зумовлені надзвичайною складністю структури епідемічного процесу і багатофакторністю його розвитку. На сьогодні Всесвітня організація охорони здоров'я і Об'єднана програма Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІДу характеризують ситуацію з ВІЛ-інфекції/СНІДу у світі як пандемію, що має катастрофічні демографічні наслідки для всіх країн. Епідемія ВІЛ-інфекції в Україні є однією з найтяжчих серед країн Східної Європи та Співдружності Незалежних Держав. Сучасний стан розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в Україні характеризується широким поширенням ВІЛ серед різних контингентів населення, в першу чергу серед осіб, які належать до груп високого ризику інфікування; нерівномірним поширенням ВІЛ-інфекції на різних територіях України; зміною домінуючих шляхів передачі ВІЛ; переважним ураженням осіб працездатного віку [Гураль А. Л. та співавт., 2012; Щербінська А. М. та співавт., 2013]. Викликають стурбованість високі темпи поширення цієї інфекції не тільки у групах ризику, але й серед так званих благополучних верств населення [Андрейчин М. А. та співавт., 2008; Марієвський В. Ф. та співавт., 2010]. Питання щодо дійсної інтенсивності епідемічного процесу ВІЛ-інфекції, частоти реалізації різних шляхів передачі збудника, аналізу структури вперше виявлених випадків ВІЛ в Полтавській області залишаються недостатньо з'ясованими.

На сьогодні актуальним залишається пошук прогностичних маркерів прогресування ВІЛ-інфекції та їх зв'язку із клінічними проявами захворювання, наявністю опортуністичних інфекцій, ефективністю антиретровірусної терапії (АРТ) [Bochud P. et al., 2007; Soriano-Sarabia N. et al., 2008; Мороз Л. В. та співавт., 2013; Кириченко Д. Ф. та співавт., 2013]. Не можна не враховувати вплив на перебіг ВІЛ-інфекції генетичних відмінностей [Onankpa B., 2009]. В даний час активно вивчається роль вродженого імунітету в регуляції імунної відповіді при ВІЛ-інфекції та розвитку опортуністичних захворювань, зокрема toll-like receptor (TLR) – рецепторів вродженої імунної системи, які забезпечують молекулярну ідентифікацію патогенів і ранній захист організму від чужорідних агентів [Bochud P. et al., 2007; Ferwerda B. et al., 2007; Soriano-Sarabia N. et al., 2008; Djin-Ye O. et al., 2009]. Найбільш вивчена роль TLR4, який бере участь у розпізнаванні ліпополісахаридів грам-негативних бактерій, грибків, лігандів мікобактерій туберкульозу тощо [Ferwerda B. et al., 2007; Pulido I. et al., 2010]. Згідно з результатами популяційних досліджень, частота точкових мутацій гена TLR4 дуже низька ($< 1\%$), виняток становить генетичний поліморфізм Asp299Gly (rs4986790), частота якого – більше ніж 5% [Симбирцев А. С., 2005; Ferwerda B. et al., 2008]. В останні роки доведено, що поліморфізм гена TLR4 може впливати на прогресування інфекційних захворювань та соматичної патології [Сульская Ю. В., 2009; Скочко О. В., 2011; Кайдашев І. П. та співавт., 2011; Маложик Л. П., 2012]. Активно вивчається вплив поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 на клінічний перебіг ВІЛ - інфекції. Показано, що у ВІЛ-інфікованих хворих з поліморфізмом Asp299Gly гена

TLR4 зростає сприйнятливість до туберкульозу та ризик розвитку опортуністичних інфекцій [Pine S. et al., 2009; Papadopoulos A. et al., 2010; Pulido I. et al., 2010]. Дослідженням О. Pine et al. (2009) виявлено взаємозв'язок між поліморфізмом Asp299Gly гена TLR4 і високим вірусним навантаженням (ВН) ВІЛ. Таким чином, дані наукової літератури свідчать, що клінічний перебіг ВІЛ - інфекції у хворих з поліморфізмом Asp299Gly гена TLR4 може мати клініко-патогенетичні особливості, які слід враховувати в практичній діяльності лікаря, проте на сьогодні це питання залишається недостатньо вивченим.

АРТ є обов'язковим складником комплексної медичної допомоги ВІЛ-інфікованим, оскільки ефективна АРТ призводить до суттєвого зниження захворюваності та смертності, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією. Однак призначення АРТ не завжди пригнічує реплікацію ВІЛ та відновлює функцію імунної системи, що зумовлює необхідність пошуку факторів, у тому числі – генетичних, які впливають на прогресування ВІЛ-інфекції та ефективність АРТ [Adeyinka A., 2012; Tiba F., 2012]. На сьогодні відсутні дослідження щодо з'ясування впливу поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 на ефективність АРТ у ВІЛ-інфікованих, тому це питання потребує подальшого вивчення.

Отже, враховуючи високий рівень захворюваності на ВІЛ-інфекцію, можливість швидкого прогресування до СНІДу, нез'ясованість впливу генетичних відмінностей на перебіг та лікування хвороби, вивчення клініко - епідеміологічних особливостей перебігу та оцінки ефективності АРТ у хворих з поліморфізмом Asp299Gly гена TLR4 з метою удосконалення надання медичної допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію представляється на сьогодні актуальним і своєчасним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Основні результати роботи отримані при виконанні планової НДР Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» «Визначення ролі поліморфізму Toll-подібних рецепторів у механізмах розвитку імунітопосередкованих захворювань» (номер державної реєстрації 0109U001629).

Мета дослідження: удосконалення надання медичної допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію на основі визначення клініко - епідеміологічних особливостей перебігу та оцінки ефективності АРТ залежно від наявності поліморфізму Asp299Gly гена TLR4.

Завдання дослідження:

1. Дослідити динаміку основних показників епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в Полтавській області.
2. Проаналізувати клінічну картину та імунний статус хворих на ВІЛ-інфекцію.
3. З'ясувати поширеність поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 серед ВІЛ-інфікованих.
4. Провести порівняльну клініко-імунологічну характеристику ВІЛ-інфекції у хворих із нормальним та мутантним розподілом алелей гена Asp299Gly TLR4.
5. Оцінити ефективність АРТ у хворих на ВІЛ-інфекцію залежно від генотипу Asp299Gly TLR4 та імунного статусу.

Об'єкт дослідження: ВІЛ-інфекція, епідемічний процес, поліморфізм Asp299Gly гена TLR4.

Предмет дослідження: показники динаміки захворюваності на ВІЛ-інфекцію, групи ризику, частота поліморфізму Asp299Gly гена TLR4, клініко-імунологічні характеристики ВІЛ-інфекції та ефективність АРТ залежно від генотипу Asp299Gly TLR4.

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

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше з'ясовано, що поширеність поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 у ВІЛ-інфікованих хворих становить 16,9%, що перевищує дані популяційного контролю в 4,5 рази; наявність генотипу Asp/Gly TLR4 є одним із факторів прогресування ВІЛ-інфекції.

Уперше зіставлені клініко-імунологічні характеристики ВІЛ-інфекції у хворих з Asp/Asp та Asp/Gly генотипами TLR4 і показано, що при генотипі Asp/Gly скорочується безсимптомний період хвороби та швидше розвивається IV клінічна стадія ВІЛ-інфекції, а розвиток опортуністичних захворювань реалізується при показниках CD-4 лімфоцитів > 350 кл/мкл вірогідно частіше, порівняно з генотипом Asp/Asp.

Уперше проаналізована ефективність АРТ у ВІЛ-інфікованих хворих залежно від генотипу TLR4 та імунного статусу і показано, що у хворих із поліморфізмом Asp299Gly гена TLR4 вірусологічна відповідь визначається на рівні пацієнтів із генотипом Asp/Asp, а імунологічна – залежить від кількості CD-4-лімфоцитів на момент призначення АРТ: при CD-4 > 350 клітин/мкл визначається на рівні пацієнтів із генотипом Asp/Asp, а при CD-4 < 350 клітин/мкл є вірогідно нижчою. Призначення АРТ хворим із поліморфізмом Asp299Gly гена TLR4 при CD-4 > 350 клітин/мкл, незалежно від наявності опортуністичних інфекцій, підвищує її імунологічну ефективність у 3 рази.

Доповнено наукові дані про основні характеристики епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в Полтавській області. Показано, що в регіоні спостерігається зростання показників захворюваності на ВІЛ-інфекцію та СНІД з переважанням осіб чоловічої статі, репродуктивного та працездатного віку; негативною тенденцією останніх років є зростання значущості статевого шляху передачі та збільшення частки осіб, які не належать до груп ризику серед вперше виявлених випадків ВІЛ.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані про тенденції розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції, а саме: зміна структури вперше виявлених випадків ВІЛ за рахунок переважання осіб, які не належать до груп ризику, домінування статевого шляху передачі, зростання серед інфікованих питомої ваги осіб репродуктивного та працездатного віку, свідчать про реальну загрозу поширення ВІЛ серед населення і ставлять питання про необхідність спрямування санітарно-просвітницької роботи не лише на групи ризику, а й на загальні прошарки населення із забезпеченням доступу для обстеження на ВІЛ всіх бажаючих.

У практичній діяльності лікаря-інфекціоніста слід враховувати, що ВІЛ-інфіковані хворі з генотипом Asp/Gly TLR4 є групою ризику швидкого прогресування ВІЛ-інфекції. АРТ хворим із поліморфізмом Asp299Gly гена TLR4 повинна призначатися при рівні CD-4 лімфоцитів > 350 клітин/мкл, незалежно від наявності опортуністичних інфекцій.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувально-профілактичну роботу Полтавського обласного центру профілактики ВІЛ-інфекції та боротьби зі СНІДом, Чернівецького обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом, Полтавської обласної клінічної інфекційної лікарні.

Викладені у дисертації матеріали використовуються в навчальному процесі в системі підготовки студентів і перепідготовки лікарів на кафедрах інфекційних хвороб ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, Сумського державного університету МОН України.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням. Внесок автора полягає в проведенні інформаційно-патентного пошуку, в аналізі та узагальненні даних наукової літератури, в розробці основних завдань дослідження, у самостійному веденні та обстеженні хворих. Самостійно оцінені клінічні та лабораторно-інструментальні результати. Дисертантом особисто систематизовані отримані дані, узагальнені результати дослідження, написані всі розділи роботи, сформульовані висновки та практичні рекомендації, підготовлені до друку наукові праці та виступи, впровадженні результати наукових розробок у роботу медичних закладів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення результатів дослідження висвітлено і оприлюднено у формі доповідей на XIX Міжнародній конференції з СНІДу «AIDS–2012» (Вашингтон, Сполучені Штати Америки, 2012), XIII Європейській конференції з СНІДу (Белград, Сербія, 2011), XVII Російському конгресі «Гепатологія сьогодні» (Москва, 2012), науково-практичних конференціях з участю міжнародних спеціалістів «Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і захворювань з парентеральним шляхом передачі» (Харків, 2011, 2013), Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України «Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб» (Суми, 2011), Всеукраїнських науково-практичних конференціях молодих учених «Медична наука» (Полтава, 2010, 2011).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових робіт, з яких 4 статті у фахових виданнях, що входять до переліку, затвердженого МОН України, 1 іноземна стаття у виданні, що входить до переліку Scopus; 1 іноземна стаття у виданні, що входить до переліків Index Copernicus International та Ulrich's Periodicals Directory; 4 тези науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Робота викладена на 132 сторінках і включає вступ, огляд літератури, опис об'єкта та методів дослідження, 4 розділи власних досліджень, аналіз і обговорення результатів, висновки, практичні рекомендації. Список використаних літературних джерел нараховує 170 наукових праць. Робота ілюстрована 14 таблицями та 28 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Матеріалами для аналізу динаміки основних показників епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в Полтавській області були дані річних звітних статистичних форм МОЗ України, Полтавського обласного центру профілактики ВІЛ-інфекції та боротьби зі СНІДом: форма звітності № 2 – ВІЛ/СНІД “Звіт про осіб із станами та хворобами, що зумовлені ВІЛ” (річна) й форми первинної облікової документації: №502-1/о “Реєстраційна карта ВІЛ-інфікованої особи”; № 502-2/о “Повідомлення про зміни в реєстраційній карті ВІЛ-інфікованої особи”; № 025/о — “Медична карта амбулаторного хворого ” за 2002-2011 рр. Кількісні виміри змін у показниках оцінювали шляхом обчислення середнього значення темпу приросту/зниження захворюваності – процентного відношення між абсолютним приростом показника даного періоду та абсолютним рівнем попереднього періоду. Ретроспективний епідеміологічний аналіз проводився згідно з методикою, викладеною у навчально-методичних посібниках (Б. Л. Черкаський, 2001; Ю. Д. Гоц, 2002).

Аналіз клінічної картини та імунного статусу у ВІЛ-інфікованих проведений шляхом комплексного клініко-лабораторного обстеження 180 хворих (чоловіків – 108, жінок – 72) віком від 23 до 53 років (середній вік – $35,21 \pm 6,39$ рік), які перебували під диспансерним наглядом у Полтавському обласному Центрі профілактики ВІЛ-інфекції та боротьби зі СНІДом у 2008-2013 рр. Усі лікувально-діагностичні процедури здійснювали за інформованою згодою хворих.

Діагноз ВІЛ-інфекції встановлювали згідно з міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду та верифікували виявленням специфічних серологічних та молекулярно-біологічних маркерів ВІЛ. Антитіла до ВІЛ - 1, 2 в крові виявляли методом імуноферментного аналізу (тест - системи "Labsistem" , Нідерланди), ВН ВІЛ - 1 – у полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР) (Real Time HIV -1 "Abbott" , США). Для визначення рівня ВН ВІЛ-1 методом ПЛР використовували ампліфікатор Abbott Real-time m2000rt (Real Time HIV -1 "Abbott", США) з відповідними реактивами Abbott.

На момент первинного обстеження пацієнти не отримували АРТ. Всім хворим було проведено загально-клінічне обстеження, проаналізовані дані амбулаторних карт. Лабораторні та додаткові дослідження виконувались відповідно до діагностованої патології із залученням консультантів. Аналіз отриманих клінічних даних і діагностику опортуністичних захворювань здійснювали відповідно до стандартних протоколів із використанням класифікацій, наведених у МКХ-10 (ВООЗ, 2006) [Наказ МОЗ України № 551 від 12.07.2010р.].

Для з'ясування впливу поліморфізму Asp299Gly гена TLR-4 на клініко - імунологічні характеристики ВІЛ-інфекції хворі були поділені на 2 групи:

I – з гомозиготним (Asp/Asp) генотипом TLR4 – 88 (чоловіків – 49, жінок – 39) віком від 25 до 53 років (середній вік – $35,11 \pm 5,31$ рік);

II – з гетерозиготним (Asp/Gly) генотипом TLR4 – 18 (чоловіків – 10, жінок – 8) віком від 29 до 51 років (середній вік – $35,32 \pm 5,29$ рік).

Для оцінки ефективності лікування з числа хворих I та II груп сформовані підгрупи залежно від кількості CD-4 лімфоцитів на момент призначення АРТ: Ia – з

гомозиготним (Asp/Asp) генотипом TLR4 та CD-4 лімфоцитами > 350 клітин/мкл – 18; Іб – з гомозиготним (Asp/Asp) генотипом TLR4 та CD-4 лімфоцитами < 350 клітин/мкл – 61; Іа – з гетерозиготним (Asp/Gly) генотипом TLR4 та CD-4 лімфоцитами > 350 клітин/мкл – 9; Іб – з гетерозиготним (Asp/Gly) генотипом TLR4 та CD-4 лімфоцитами < 350 клітин/мкл – 9 осіб. Підгрупи порівняння були рівноцінними за віком, статтю, клінічними стадіями ВІЛ-інфекції та рівнем ВН ВІЛ на момент призначення АРТ. Показання до початку та критерії ефективності АРТ визначалися згідно з клінічним протоколом [Наказ МОЗ України № 551 від 12.07.2010р.]. Усі хворі отримували схему АРТ зидовудин/ламівудин + ефавіренц. Критеріями ефективності АРТ були показники вірусологічної, імунологічної та клінічної відповіді на лікування, які оцінювали в динаміці протягом 2 років. Вірусологічну відповідь оцінювали за рівнем ВН ВІЛ кожні 6 місяців. Вірусологічну невдачу визначали як нездатність досягти зменшення ВН ВІЛ до невизначального рівня (нижче 50 копій/мл) через 6 місяців від початку або модифікації терапії. Імунологічну ефективність оцінювали за зростанням кількості CD-4 лімфоцитів кожні 3 місяці лікування. Адекватну імунологічну відповідь визначали як приріст CD-4 лімфоцитів на 150 клітин/мкл за перший рік терапії та на 50-100 клітин/мкл за другий. Імунологічну невдачу визначали при нездатності підвищити рівень CD-4 лімфоцитів більше ніж на 50 клітин/мкл протягом першого року АРТ за умови невизначального рівня ВН ВІЛ. Клінічну ефективність оцінювали за зменшенням частоти опортуністів у динаміці протягом терміну спостереження. Клінічну невдачу визначали як появу нових або реактивацію наявних опортуністичних інфекцій на фоні АРТ, які мали місце після 3 місяців лікування.

Групу популяційного контролю для генетичних та імунологічних досліджень склали 131 особа (чоловіків – 67, жінок – 64) віком від 18 до 60 років (середній вік – $32,71 \pm 1,56$ рік).

Стан клітинної ланки імунітету оцінювали за загальною кількістю лейкоцитів, лімфоцитів та їх субпопуляцій (CD3+, CD4+) шляхом імунофенотипування моноклональними антитілами з подальшим аналізом досліджуваних зразків на поточному цитофлюориметрі FACSCalibur (Becton Dickinson, США).

Визначення поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 проводилось методом ПЛР. Ампліфікацію специфічної ділянки ДНК здійснювали на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-Технологія», м. Москва) з використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів із наступним рестрикційним аналізом. Детекція продуктів ампліфікації проведена за допомогою електрофорезу в 3% агарозному гелі («Helikon», Москва) в 1 x TBE (50 mM трис-НЗ ВОЗ та 2 mM ЕДТА, рН 8.0) [Левченко Л.Ю. та співав., 2012].

Отримані результати досліджень були опрацьовані методом варіаційної статистики з використанням комп'ютерних програм Microsoft Office Excel 2010 і Statistica 6. Обчислювали середні значення (M для абсолютних та відносних величин), середні помилки середньої арифметичної (m для абсолютних та відносних величин). Статистична значимість відмінностей для кількісних ознак оцінювалась з використанням t-критерію Стьюдента, для якісних – критеріїв χ^2 Пірсона, U Манна-Уїтні. Відмінності вважали вірогідними при загальноприйнятій у медико-

біологічних дослідженнях імовірності помилки $p < 0,05$. Для аналізу взаємозв'язків кількісних параметрів визначали коефіцієнт парної кореляції r Пірсона. Коефіцієнт кореляції вважали вірогідним у разі ймовірності помилки $p < 0,05$, яка визначалась шляхом зіставлення із критичним значенням за таблицею залежності розмірів дослідної групи, коефіцієнтів кореляції та ймовірності помилок. Для визначення взаємозв'язків якісних показників та їх зв'язків із кількісними розраховували непараметричний критерій кореляції τ Кендала. Для оцінювання групового впливу незалежних показників на показники, які є залежними від інших, вираховували множинні коефіцієнти кореляції [Лакин Г. Ф., 1990].

Епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції в Полтавській області на сучасному етапі. За результатами епідеміологічного аналізу динаміки багаторічної захворюваності на ВІЛ-інфекцію встановлено, що епідемічний процес в області характеризувався високою інтенсивністю: спостерігалось зростання показників захворюваності на ВІЛ-інфекцію (з 6,8 на 100 тис. населення у 2002 р. до 31,2 на 100 тис. населення у 2011 р.) та СНІД (з 0,86 на 100 тис. населення у 2003 р. до 21,1 на 100 тис. населення у 2011 р.). Загалом показники захворюваності на ВІЛ-інфекцію та СНІД у Полтавській області у 2002-2011 рр. утримувалися нижчі від загальнодержавних, за винятком захворюваності на СНІД у 2011 році – 21,1 на 100 тис. населення, що перевищило дані по Україні – 20,1 на 100 тис. населення (рис.1).

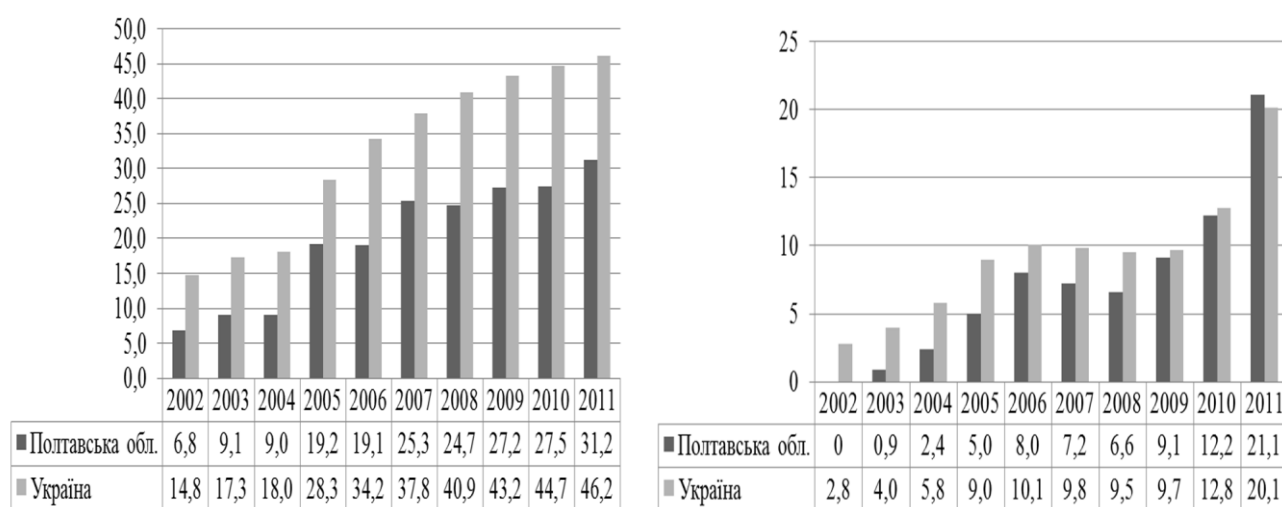


Рис. 1. Захворюваність на ВІЛ-інфекцію та СНІД у Полтавській області та Україні (на 100 тис. населення).

Протягом 2002-2011рр. в Полтавській області, як і по Україні, збільшилася кількість осіб, які померли від СНІДу – з 0,62 у 2003 р. до 8,2 на 100 тис. населення у 2011 р., що свідчить про наявність проблем із своєчасним виявленням ВІЛ-інфекції, в результаті чого ускладнюється можливість своєчасного призначення АРТ. Найвищий темп приросту смертності від СНІДу в області реєструвався в 2004 – 2005 рр. (150,0% і 80% відповідно до років). Саме в ці роки була проведена максимальна кількість обстежень на ВІЛ. У період 2006-2007рр. в області відбувалося поступове зниження темпу приросту смертності від захворювань, зумовлених СНІДом (з 47,6% у 2006р. до 7,5% у 2007р.), що пояснювалося активним

впровадженням АРТ. У 2008 р. даний показник утримувався на рівні 14%, у 2009 р. – зменшився до 3,1%, а з 2010 р. почав знову зростати – 31,6%, 2011 р. – 22,4 (рис.2).

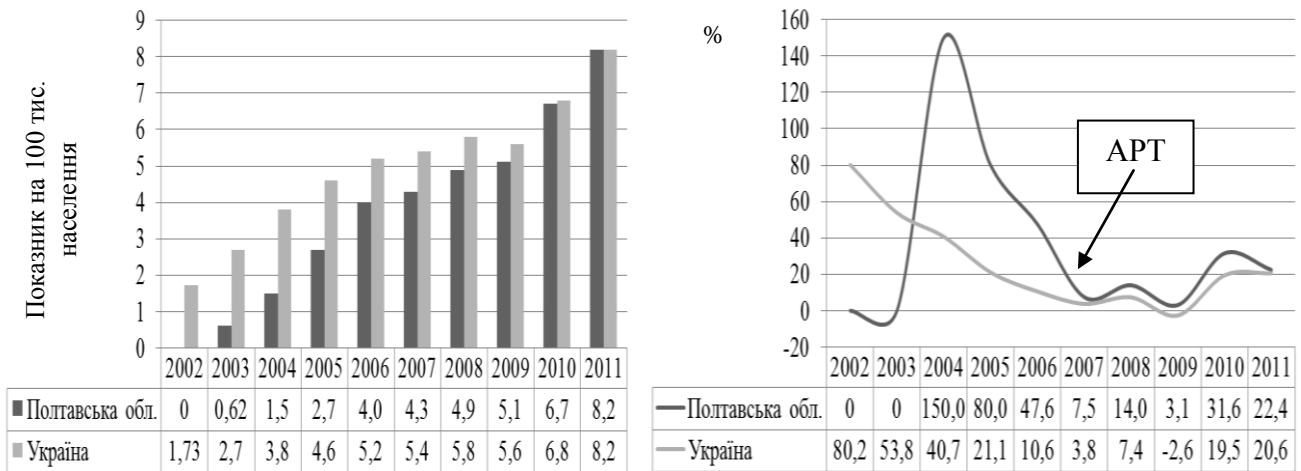


Рис.2. Смертність від СНІДу та динаміка темпів приросту смертності від СНІДу у Полтавській області та Україні.

Епідеміологічний аналіз, проведений щодо міст і районів області, показав, що захворюваність на ВІЛ-інфекцію у містах і районах різнилася. Найвищі показники, що перевищували дані по Україні, визначалися в м. Полтава, Гребінківському, Диканському районах, а на окремих територіях (Козельщинському, Котелевському, Семенівському, Зіньківському районах) виявляли поодинокі випадки ВІЛ-інфекції, що на нашу думку пов'язано з різними рівнями налагодженості діагностики.

Показник охоплення диспансеризацією ВІЛ-позитивних осіб в Полтавській області протягом 2002 – 2011 рр. зростав – з 56,4% у 2002 р. до 67,6% у 2011р., що співпадало з даними по Україні (54,5% і 62,7% відповідно рокам). Однак станом на 01.01.2012 р. в регіоні 2202 особи (41,8%), виявлені сероепідеміологічним моніторингом, не перебували під диспансерним наглядом у закладах охорони здоров'я з різних причин та залишилися неконтрольованими джерелами інфекції, що призводить до подальшого поширення ВІЛ.

Характерною особливістю розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції у Полтавській області за період, що аналізувався, стала зміна домінуючих шляхів передачі ВІЛ: знизилася значимість парентерального внаслідок ін'єкційного введення наркотиків і активізувався статевий. Так, у 2002-2007 рр. основним шляхом передачі ВІЛ визначався парентеральний при введенні наркотичних речовин ін'єкційним шляхом – 58%. У 2008 р. частота статевого (38,6%) та парентерального (40,5%) шляхів практично зрівнялася, а в 2009 р. відбулася зміна домінуючого шляху передачі ВІЛ із переважанням частки статевого – 42,1% (парентеральний – 39,4%). У 2010-2011 рр. продовжувалося зростання (47,2% і 44,6% відповідно рокам) частки осіб, які інфікувалися статевим шляхом, та зменшення – інфікованих при введенні наркотичних речовин ін'єкційним шляхом (34,4% і 33,2% відповідно рокам), що збігалось з даними по Україні (статевий шлях – 44,6% та 49%, парентеральний – 33,8% та 31% у 2010-2011рр.).

Зміна домінуючого шляху передачі ВІЛ з перевагою статевого над парентеральним позначилася на частоті інфікування ВІЛ різних контингентів обстежених. Так протягом 2002 – 2011 рр. у Полтавській області знизився рівень інфікованості ВІЛ споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН) (з 15,89% у 2002 до 10,34% у 2011 рр.) та зріс – статевих партнерів ВІЛ-інфікованих (з 14,28% у 2002 до 22,95% у 2011рр.). Активізація статевого шляху передачі вказує на можливий перехід епідемічного процесу із середовища СІН в інші прошарки населення та прогнозує погіршення епідемічної ситуації щодо ВІЛ-інфекції в найближчі роки. Сумісний потужний вплив статевого та парентерального шляхів передачі може призвести до більш масового поширення ВІЛ-інфекції [Гураль А. Л. та співавт., 2012; Щербінська А. М. та співавт., 2013].

Змінилася також вікова структура ВІЛ-інфікованих. Протягом 2002-2011 рр. серед дорослого населення Полтавської області зменшилась кількість інфікованих у вікових групах 15-19 (з 7% у 2002 до 0% у 2011 рр.) і 20-29 роки (з 54% у 2002 до 23% у 2011 рр.) та збільшилась – у вікових групах 30-39 (з 17% у 2002 до 36% у 2011 рр.), 40-49 (з 7% у 2002 до 14% у 2011 рр.) та старше 50 років (з 0% у 2002 до 5% у 2011 рр.). Кількість ВІЛ-інфікованих у віковій групі 0-14 років залишилася сталою – 16%-22%, із середнім показником 19%. Тобто останніми роками переважна більшість ВІЛ-інфікованих в області представлена особами репродуктивного та працездатного віку – 73%.

Аналіз гендерної структури ВІЛ-інфікованих Полтавської області показав, що протягом 2002-2011 рр. серед них переважали чоловіки – 58-53% (по Україні 58,4-54,5% відповідно).

Враховуючи отримані дані, закономірно постало питання про поширеність ВІЛ-інфекції серед благополучного прошарку населення. З цією метою був проведений аналіз нових випадків інфікування ВІЛ за роками. З'ясувалося, що протягом 2002-2011 рр. в області змінилася структура вперше виявлених випадків ВІЛ-інфекції з переважанням осіб, обстежених за власним бажанням, у виправних колоніях та за клінічними показаннями зі зменшення частки СІН, донорів та вагітних. За даними проведеного аналізу, серед вперше виявлених ВІЛ-позитивних осіб втричі зменшилися частки СІН (з 23,4% у 2002 до 7,6% у 2011 рр.), донорів (з 14,3% у 2002 до 4,8% у 2011 рр.), вагітних (з 24,6% у 2002 до 8,9% у 2011 рр.) та збільшилися частки статевих партнерів ВІЛ-інфікованих – в 2 рази (з 2,3% у 2002 до 5,0% у 2011 рр.), осіб, які знаходились в місцях відбування покарань – в 39 разів (з 0,6% у 2002 до 23,9% у 2011 рр.). Привертало увагу стрімке зростання числа осіб, обстежених за клінічними показаннями – з 9,7% в 2002 до 29,4% в 2011рр., що свідчить про наявність проблем із своєчасним виявленням ВІЛ-інфекції на ранніх стадіях хвороби. Незмінною і вагомою залишилась кількість обстежених за власним бажанням (анонімно, профілактично та при отриманні довідок), яка склала четверту частину від усіх виявлених випадків ВІЛ-інфекції. Загалом частка ВІЛ-інфікованих, які не відносилися до груп ризику, зросла з 33,3% у 2005 до 57,3% у 2011 рр., що ставить питання про необхідність забезпечення доступу для обстеження на ВІЛ всіх бажаючих.

Отже, на сучасному етапі епідемічний процес ВІЛ-інфекції в Полтавській області характеризується зростанням показників захворюваності на ВІЛ/СНІД, зміною домінуючого шляху передачі на статевий, переважанням осіб чоловічої статі, репродуктивного та працездатного віку зі збільшенням частки осіб, які не належать до груп ризику серед вперше виявлених випадків ВІЛ-інфекції. Виходячи з отриманих даних постає питання про необхідність спрямування санітарно - просвітницької роботи щодо профілактики ВІЛ, яка проводиться перш за все сімейними лікарями, не лише на групи ризику, а й на загальні прошарки населення із забезпеченням доступу для обстеження на ВІЛ всіх бажаних.

Клініко-імунологічна характеристика ВІЛ-інфекції. Детальний аналіз клінічних характеристик ВІЛ-інфікованих показав, що в області мають місце проблеми із своєчасною діагностикою ВІЛ-інфекції, внаслідок чого при первинному зверненні за медичною допомогою майже в усіх хворих виявляються опортуністичні інфекції. Так із 180 хворих переважна більшість – 124 (68,8%) обстежилася за клінічними показаннями. Основними причинами первинного звернення ВІЛ-інфікованих за медичною допомогою були погіршення загального стану, зокрема прояви астено-вегетативного синдрому (n=126, 70,0%), підвищення температури тіла (n=108, 60,0%), збільшення лімфатичних вузлів (n=96, 53,3%), кашель (n=92, 51,1%), ураження шкіри та слизових оболонок (n=86, 47,8%), схуднення (n=54, 30%). Після комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження у 162 (90 %) з них діагностовано опортуністичні захворювання: туберкульоз (n=81, 45,0%), грибкові (n=86, 47,8%), вірусні (n=54, 30,0%), бактеріальні (n=53, 29,4%) та паразитарні (n=21, 11,7%) інфекції. За клінічними стадіями ВІЛ-інфекції хворі розподілилися наступним чином: I та II – по 9 (5,0%), III – 55 (30,6%), IV – 107 (59,4%) осіб (рис.3).

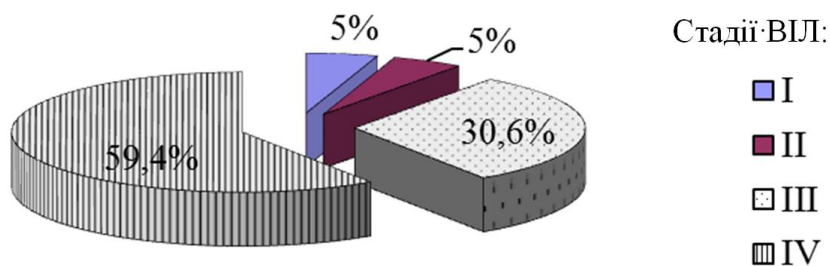


Рис. 3. Розподіл хворих за клінічними стадіями ВІЛ-інфекції, встановленими при первинному зверненні за медичною допомогою.

Переважає в структурі вперше виявлених випадків ВІЛ-інфекції осіб, обстежених за клінічними показаннями (68,8%), свідчить про пізню діагностику та знаходить відображення у великій кількості (59,4%) хворих із встановленою IV клінічною стадією ВІЛ-інфекції, що ускладнює призначення АРТ.

Індивідуальний аналіз основних субпопуляцій лімфоцитів відносно показників здорових показав, що у ВІЛ-інфікованих імунологічні показники реєструвалися зміненими у переважній більшості – 175 (97,2%) хворих: закономірно визначалася зниженою абсолютна кількість CD-4 лімфоцитів (n=165, 97,2%) та CD-3 лімфоцитів

(n=70, 38,9%), в окремих хворих реєструвався підвищеним абсолютний вміст CD-3 лімфоцитів (n=21, 11,7%).

Привертало увагу, що у 20 з 107 хворих (18,7%) з IV клінічною стадією ВІЛ-інфекції опортуністичні інфекції розвинулися при CD-4 лімфоцитах > 350 клітин/мкл, у той час, як у переважної більшості – 87 (81,3%) при CD-4 лімфоцитах <350 клітин/мкл, що зумовило необхідність пошуку додаткових чинників, які впливають на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції в стадію СНІДу.

За даними кореляційного аналізу на швидкість прогресування ВІЛ в стадію СНІДу впливали не лише загальновідомі фактори (ВН ВІЛ ($\tau = -0,37$, $p < 0,05$), кількість CD-4 лімфоцитів ($\tau = 0,31$, $p < 0,05$) тощо, а й поліморфізм Asp299Gly гена TLR4, що підтверджувалося наявністю достовірного зворотного кореляційного зв'язку між терміном переходу ВІЛ в стадію СНІДу і наявністю поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 ($\tau = -0,34$, $p < 0,001$). Проведена множинна кореляція підтвердила, що наявність поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 є одним із факторів прогресування ВІЛ-інфекції ($\beta = -0,27$, $p < 0,001$) поряд із віком ($\beta = -0,14$, $p < 0,05$), стадією ВІЛ ($\beta = -0,58$, $p < 0,001$), кількістю CD-4 лімфоцитів ($\beta = 0,22$, $p < 0,02$) та ВН ВІЛ ($\beta = -0,15$, $p < 0,05$).

Отримані нами дані стали підставою для з'ясування поширеності поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 серед ВІЛ-інфікованих та проведення порівняльної характеристики ВІЛ-інфекції у хворих із нормальним та мутантним розподілом алелей гена Asp299Gly TLR4.

Вплив поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 на клінічний перебіг та імунологічні показники ВІЛ-інфекції. Проведені дослідження показали, що поширеність поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 серед ВІЛ-інфікованих складає 16,9%, що перевищує показники популяційного контролю в 4,5 рази (3,7%, $p < 0,01$), а ВІЛ-інфекція у хворих із поліморфізмом Asp299Gly гена TLR4 має особливості перебігу, які слід враховувати в практичній діяльності лікаря.

Детальний порівняльний аналіз клінічних характеристик ВІЛ-інфекції проводився між групами хворих із гомозиготним Asp/Asp TLR4 (I група) та гетерозиготним Asp/Gly (II група) генотипами TLR4, рівноцінними за віком та статтю, тривалістю інфікування, клінічними стадіями ВІЛ-інфекції та кількістю CD-4 лімфоцитів.

З'ясувалося, що у хворих із поліморфізмом Asp299Gly гена TLR4 ВІЛ-інфекція перебігала типово, але були особливості. Так, при первинному зверненні у половини хворих II групи (n=10, 55,5%) відмічалися ураження шкіри та слизових оболонок у вигляді папул, везикул, дрібних ерозій, кірочок за ходом міжреберних нервів та поєднаних у 3 (16,6%) з висипом на губах, крилах носа, статевих органах (при генотипі Asp/Asp – у 17 (19,3%) та 5 (5,6%) відповідно, $p < 0,01$). Кашель з виділенням харкотиння достовірно частіше відмічали хворі II групи – 8 (44,4%) (в I – 17 (19,3%), $p < 0,02$). Збільшення розмірів печінки виявлялось у переважної більшості – 16 (88,8%) хворих із поліморфізмом і рідше – 54 (61,4%) з «диким» генотипом TLR4 ($p < 0,01$). Прояви абдомінально-больового синдрому також реєструвались в 1,9 разів частіше у хворих II групи – 11 (61,1%) порівняно з I – 28 (31,8%) ($p < 0,02$). Загалом при первинному обстеженні у хворих з поліморфізмом

Asp299Gly гена TLR4 достовірно частіше діагностували туберкульоз, позагоспітальну пневмонію, оперізувальний герпес, лейкоплакію язика, хронічний гепатит С, токсоплазмоз головного мозку (рис.4). У 15 з 18 хворих (83,3%) з генотипом Asp/Gly TLR4 мала місце мікст-патологія (при генотипі Asp/Asp – у 47 (53,4%), $p < 0,05$).

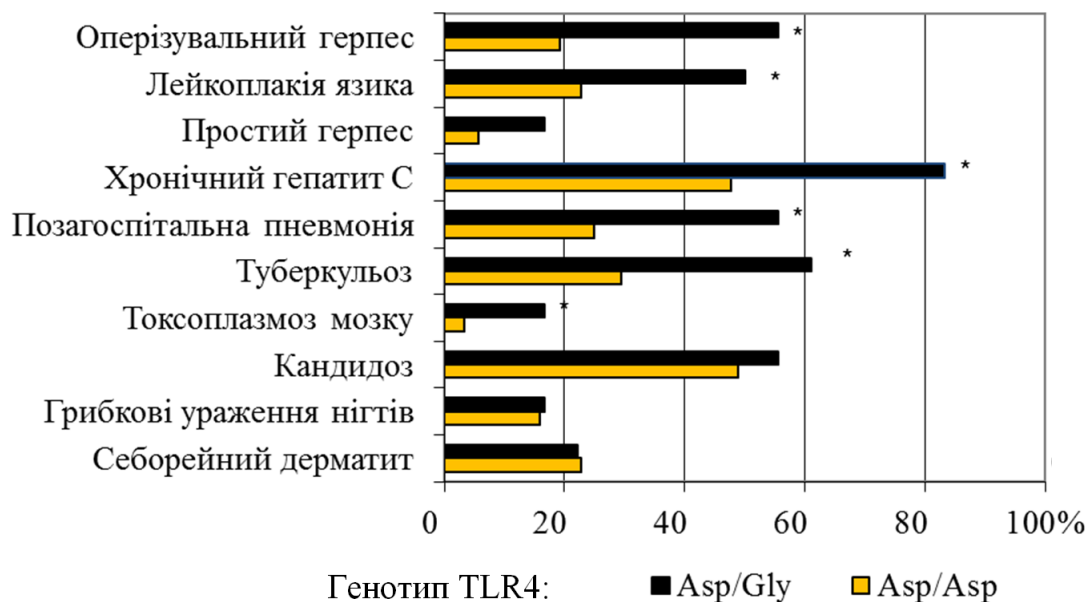


Рис.4. Частота опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих хворих залежно від генотипу Asp299Gly гена TLR4. * – різниця статистично достовірна, $p < 0,05$.

За результатами регресійного аналізу виявилось, що у хворих II групи розвиток СНІДу відбувається вдвічі швидше – за 4,8 роки (I група – 10,1, $R=0,54$, $p < 0,01$) та коротшим визначається безсимптомний період ВІЛ-інфекції – 1,9 роки (I група – 6,3, $R=0,51$, $p < 0,01$).

За даними індивідуального аналізу розвиток опортуністичних інфекцій у хворих II групи реалізувався при показниках CD-4 лімфоцитів 350 клітин/мкл і вище в 2,5 рази частіше, порівняно з хворими I групи (100,0% і 40,0% відповідно групам, $p < 0,01$). Так, при CD-4 лімфоцитах >350 клітин/мкл у переважної більшості пацієнтів II групи ($n=6$, 66,7%) діагностували туберкульоз, у той час, як I групи достовірно рідше – у 5 (20%) ($p < 0,05$). При кількості CD-4 >350 клітин/мкл оперізувальний герпес клінічно проявлявся у 7 (77,8%) та 6 (24,0%) хворих II та I груп відповідно ($p < 0,01$). Позагоспітальна пневмонія мала місце у 5 (71,4%) хворих II та 10 (23,8%) I груп при CD-4 лімфоцитах 100-350 кл/мкл ($p < 0,05$). Токсоплазмоз головного мозку діагностували у 2 (40%) обстежених II групи при CD-4 лімфоцитах 100-200 клітин/мкл та в поодиноких випадках – 1 (3,1%) в I ($p < 0,05$).

За результатами кореляційного аналізу, в групі пацієнтів із генотипом Asp/Asp TLR4 між показниками вмісту CD-4 лімфоцитів та частотою опортуністичних захворювань мав місце достовірний зворотний сильний зв'язок ($r = - 0,9$; $p < 0,05$), тобто при зниженні кількості CD-4 лімфоцитів відбувалося збільшення числа опортуністів, що є загальноновизнаним фактом. А в групі пацієнтів із генотипом Asp/Gly TLR4 аналогічного достовірного кореляційного зв'язку виявлено нами не

було ($r = -0,5$; $p > 0,05$), що підтверджує можливість реалізації опортуністичних захворювань при вищому рівні CD-4 лімфоцитів.

Отримані дані стали підставою для подальшої оцінки ефективності АРТ з метою визначення індивідуального підходу до призначення лікування хворим з поліморфізмом Asp299Gly гена TLR4.

Клініко-лабораторна оцінка ефективності АРТ у ВІЛ-інфікованих хворих залежно від генотипу Asp299Gly гена TLR-4. Порівняльний аналіз ефективності АРТ проводився між хворими з гомозиготним та гетерозиготним генотипами TLR4 з урахуванням кількості CD-4 лімфоцитів на момент призначення АРТ: Ia – Asp/Asp генотип та CD-4 > 350 клітин/мкл; Ib – Asp/Asp генотип та CD-4 < 350 клітин/мкл; IIa – Asp/Gly генотип та CD-4 > 350 клітин/мкл; IIb – Asp/Gly генотип та CD-4 < 350 клітин/мкл. Підгрупи порівняння були рівноцінними за віком, статтю, клінічними стадіями ВІЛ-інфекції та рівнем ВН ВІЛ на момент призначення АРТ.

Проведені дослідження показали, що за показниками вірусологічної відповіді АРТ у переважній більшості обстежених виявилась ефективною, і лише у 12 (19,6%) хворих Ib та 3 (33,3%) IIb підгруп на 6 місяці лікування спостерігалася вірусологічна невдача (рис.5).

Після заміни схеми АРТ на препарати 2 ряду вірусологічна відповідь була досягнута у всіх хворих.

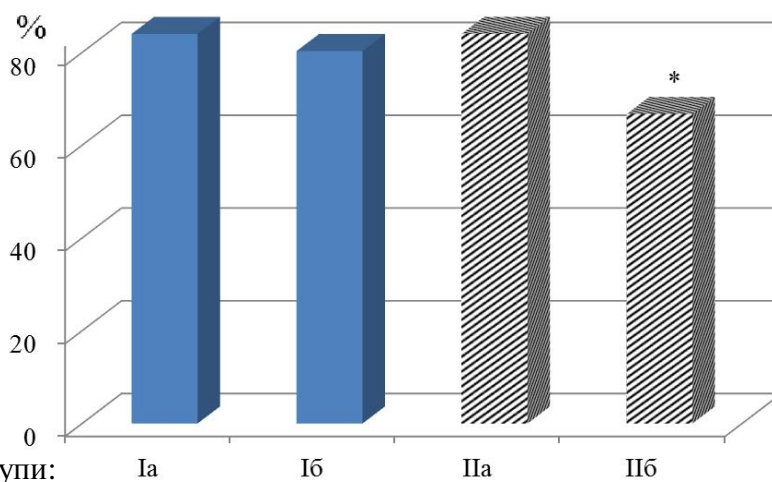


Рис. 5. Вірусологічна ефективність АРТ у хворих на ВІЛ залежно від генотипу Asp299Gly гена TLR4 та кількості CD-4 лімфоцитів на момент призначення лікування. * – різниця статистично достовірна за критерієм χ^2 порівняно з групою IIa.

Імунологічна відповідь на АРТ залежала від генотипу TLR4 та кількості CD-4 лімфоцитів на момент призначення АРТ. Так, у хворих Ia та Ib підгруп незалежно від кількості CD-4 лімфоцитів на момент призначення АРТ середній приріст CD-4 лімфоцитів склав: на 3 місяці – 63 та 114, на 6 – 109 та 137, на 9 – 146 та 148, на 12 – 167 та 159 клітин/мкл відповідно до підгруп, що свідчило про адекватну імунологічну відповідь. У хворих IIa підгрупи динаміка приросту CD-4 лімфоцитів була аналогічною до хворих із генотипом Asp/Asp гена TLR4: на 3 місяці – 70, на 6 – 103, на 9 – 163, на 12 – 171 клітин/мкл, тоді як у хворих IIb середній приріст CD-4

лімфоцитів у динаміці визначався вірогідно нижчим і склав 19, 30, 42, 46 клітин/мкл на 3, 6, 9, 12 місяцях АРТ (рис.6).

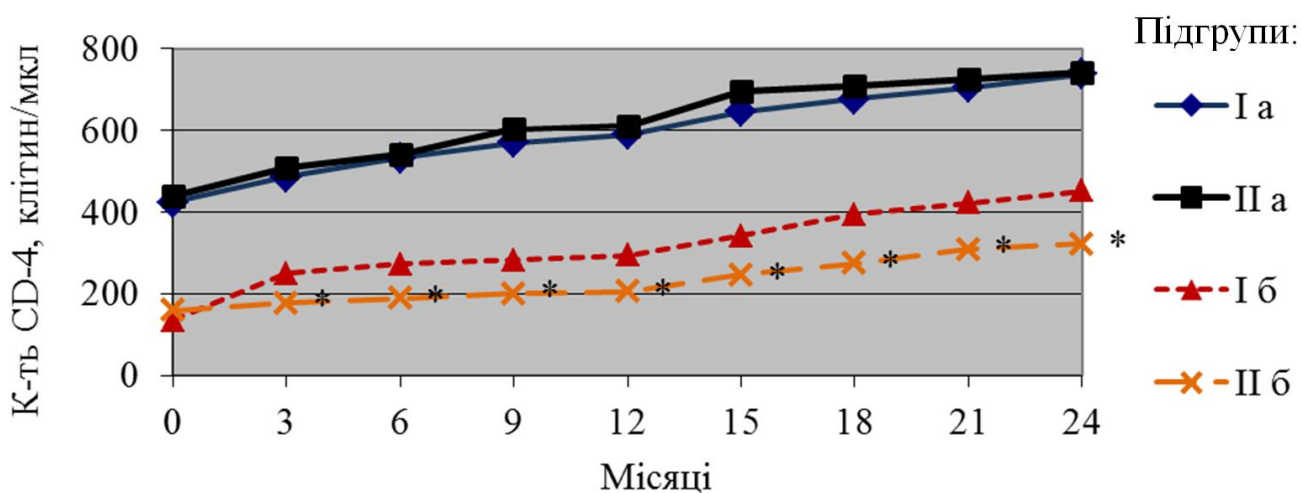


Рис.6. Динаміка CD-4 лімфоцитів на фоні АРТ у хворих на ВІЛ залежно від генотипу Asp299Gly гена TLR4 та кількості CD-4 лімфоцитів на момент призначення лікування. * – різниця статистично достовірна у порівнянні показників хворих IIb з Ia, Ib, IIa підгрупами, $p < 0,01$.

Отримані дані підтверджувалися індивідуальним аналізом, за яким адекватна імунологічна відповідь за перший рік лікування була досягнута у 11 (61,1%) хворих Ia, 29 (47,5%) Ib, 6 (66,7%) IIa і лише у 2 (22,5%) IIb підгруп.

Недостатня імунологічна відповідь у хворих IIb підгрупи знайшла відображення у значній кількості хворих з імунологічною невдачею АРТ. Так імунологічна невдача реєструвалась в поодиноких випадках у хворих Ia – 2 (11,1%), Ib – 10 (16,4%), IIa – 11 (11,1%) підгруп, тоді як при наявності поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 та кількості CD-4 лімфоцитів < 350 клітин/мкл на момент призначення лікування – у переважної більшості – 5 (55,6%) (рис.7).

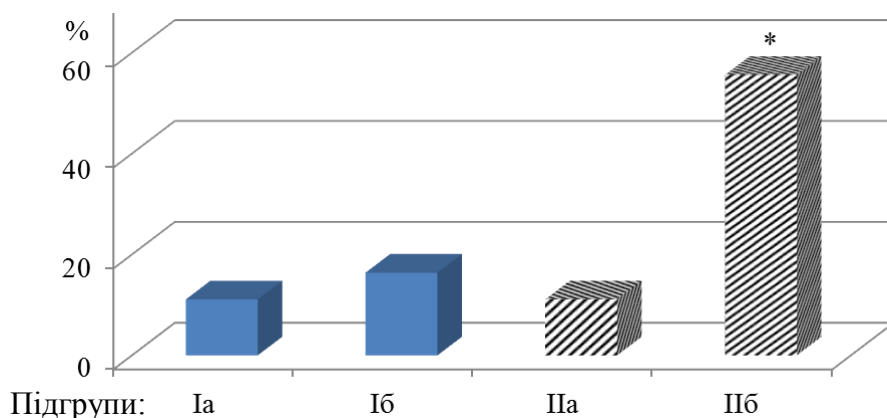


Рис.7. Частота імунологічної невдачі АРТ у хворих на ВІЛ залежно від генотипу Asp299Gly гена TLR4 та кількості CD-4 лімфоцитів на момент призначення лікування. * – різниця статистично достовірна у порівнянні показників хворих IIb з Ia, Ib, IIa підгрупами, $p < 0,01$.

На другому році АРТ імунологічна відповідь була адекватною у хворих всіх підгруп, але при цьому приріст кількості CD-4 лімфоцитів у хворих II б підгрупи виявився вірогідно нижчим – 117 клітин/мкл, порівняно з показниками Iб підгрупи – 147 клітин/мкл ($p < 0,01$). Тобто імунологічна ефективність АРТ залежала від генотипу TLR4 та кількості CD-4 лімфоцитів на момент призначення АРТ: імунологічна відповідь була адекватною у всіх хворих із генотипом Asp/Asp TLR4 та з генотипом Asp/Gly при CD-4 лімфоцитах > 350 клітин/мкл; у хворих із генотипом Asp/Gly TLR4 та кількістю CD-4 лімфоцитів на момент призначення лікування < 350 клітин/мкл імунологічна невдача АРТ реєструвалась у переважній більшості хворих – 55,6%.

Клінічна ефективність АРТ залежала від імунного статусу ВІЛ-інфікованих. Так, до призначення АРТ опортуністичні інфекції діагностували у переважній більшості хворих без достовірної різниці між підгрупами: Ia – 94,5% ($n=17$), Iб – 91,8% ($n=56$), IIa та IIб – по 88,8% ($n=8$). На фоні АРТ частота опортуністів достовірно знизилась у хворих Ia – 22,2% ($n=4$), Iб – 31,1% ($n=19$) та IIa – 11,1% ($n=1$) підгруп, в той час як у пацієнтів II б опортуністи продовжувала реєструватися у переважній більшості обстежених – 55,5% ($n=5$), що в 5 разів перевищило показники хворих IIa підгрупи ($p < 0,05$) (рис.8).

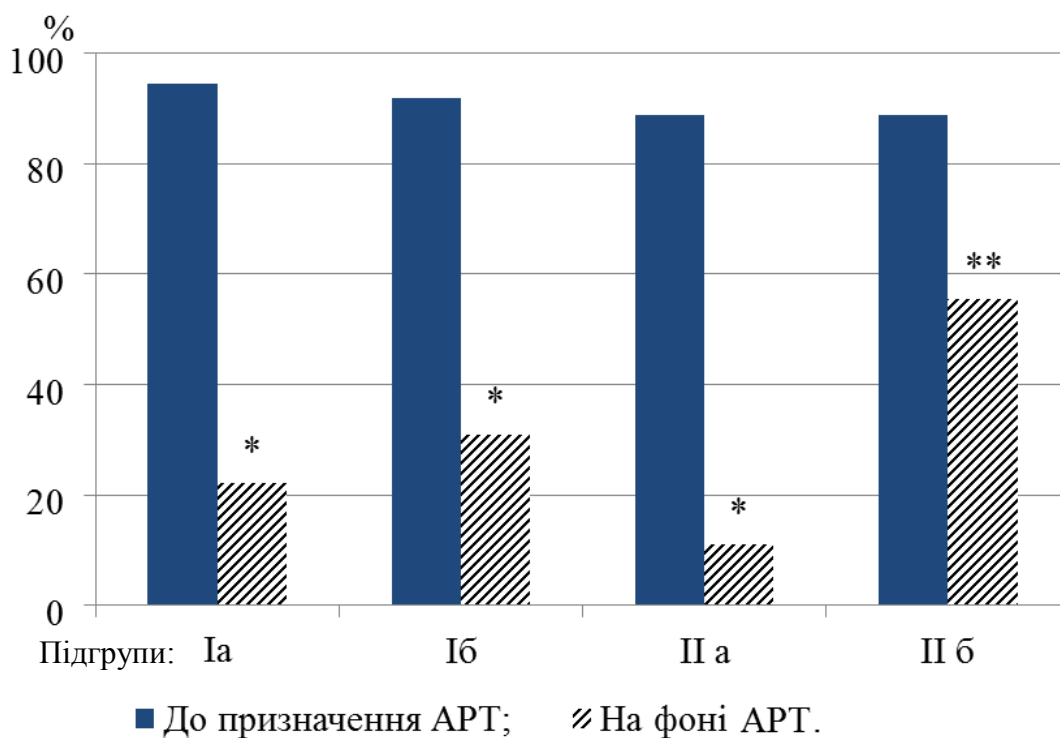


Рис.8. Кількість хворих з опортуністичними інфекціями до та на фоні проведення АРТ. * – різниця статистично достовірна у порівнянні з показниками відповідної підгрупи до АРТ, $p < 0,05$; ** – різниця статистично достовірна порівняно з показниками IIa підгрупи на фоні АРТ, $p < 0,05$.

Уперше діагностований туберкульоз та реактивація токсоплазму на фоні АРТ мали місце лише у хворих Iб та IIб підгруп, тобто при кількості CD-4 лімфоцитів на момент призначення АРТ < 350 клітин/мкл: туберкульоз – 5 (8,1%) і 1 (11,1%);

токсоплазмоз – 2 (3,2%) і 1 (11,1%) відповідно до підгруп. Випадки реактивації герпесвірусних інфекцій на фоні АРТ зменшились у переважній більшості хворих, за винятком пацієнтів Пб підгрупи, в яких у ході лікування продовжували реєструватись у третини пацієнтів – 3 (33,3%). Тобто загалом клінічна ефективність АРТ була досягнута у всіх хворих з Asp/Asp генотипом TLR4 та з Asp/Gly генотипом TLR4 при кількості CD-4 на момент призначення АРТ > 350 клітин/мкл, а у хворих із поліморфізмом Asp299Gly гена TLR4 при кількості CD-4 < 350 клітин/мкл клінічна відповідь виявилася недостатньою.

Отже проведені дослідження показали, що ефективність АРТ у хворих з поліморфізмом Asp299Gly гена TLR4 залежить від кількості CD-4 лімфоцитів на момент призначення лікування: при CD-4 < 350 клітин/мкл імунологічна та клінічна відповідь на АРТ визначалися недостатніми. Підвищити її ефективність можливо за рахунок призначення АРТ при кількості CD-4- лімфоцитів > 350 клітин/мкл.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає в удосконаленні надання медичної допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію на основі визначення клініко-епідеміологічних особливостей перебігу та оцінки ефективності АРТ залежно від наявності поліморфізму Asp299Gly гена TLR4.

1. У Полтавській області спостерігається зростання показників захворюваності на ВІЛ-інфекцію (з 6,8 на 100 тис. населення у 2002 р. до 31,2 на 100 тис. населення у 2011 р.) та СНІД (з 0,86 на 100 тис. населення у 2003 р. до 21,1 на 100 тис. населення у 2011 р.) з переважанням осіб чоловічої статі (55%), репродуктивного та працездатного віку (73%). Негативною тенденцією останніх років є зростання значущості статевого шляху передачі (з 26,0% у 2002р. до 45,2% у 2011р.) та збільшення частки осіб, які не належать до груп ризику серед вперше виявлених випадків ВІЛ (з 33,3% у 2005р. до 57,3% у 2011 р.).

2. У регіоні має місце пізня діагностика ВІЛ-інфекції. При первинному зверненні за медичною допомогою у 90 % діагностуються опортуністичні захворювання: туберкульоз (45,0%), грибові (47,8%), вірусні (30,0%), бактеріальні (29,4%) та паразитарні інфекції (11,7%), які у 18,7 % обстежених розвиваються при рівні CD-4 лімфоцитів > 350 кл/мкл.

3. Поширеність поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 серед ВІЛ-інфікованих складає 16,9%, що перевищує показники популяційного контролю в 4,5 рази (3,7%, $p < 0,01$). Наявність генотипу Asp/Gly TLR4 є одним із факторів прогресування ВІЛ-інфекції ($R=0,7$, $\beta= -0,27$, $p < 0,001$).

4. Клінічний перебіг ВІЛ-інфекції в осіб із поліморфізмом Asp299Gly гена TLR4 має типову клінічну картину, але у переважній більшості є особливості:

- при первинному зверненні вірогідно частіше діагностують туберкульоз (61,1%, $p < 0,01$), позагоспітальну пневмонію (55,5%, $p < 0,01$), оперізувальний герпес (55,5%, $p < 0,01$), лейкоплакію язика (50,0%, $p < 0,02$), хронічний гепатит С (83,3%, $p < 0,01$), токсоплазмоз (16,6%, $p < 0,05$) та у 83,3% виявляють мікст-патологію ($p < 0,05$);

- безсимптомний період ВІЛ-інфекції визначається коротшим – 1,9 роки (при генотипі Asp/Asp TLR4– 6,3, $p < 0,01$), а IV клінічна стадія за відсутності АРТ розвивається вдвічі швидше – за 4,8 роки (при генотипі Asp/Asp TLR4 за 10,1, $p < 0,01$);
- розвиток опортуністичних інфекцій реалізується при показниках CD-4 лімфоцитів > 350 кл/мкл в 2,5 рази частіше, порівняно з генотипом Asp/Asp TLR4 ($p < 0,01$).

5. АРТ у ВІЛ-інфікованих хворих із поліморфізмом Asp299Gly гена TLR4 показала вірусологічну ефективність на рівні пацієнтів із генотипом Asp/Asp TLR4, а імунологічна відповідь залежала від кількості CD-4 лімфоцитів на момент призначення АРТ: при CD-4 > 350 клітин/мкл була адекватною і визначалася на рівні пацієнтів із генотипом Asp/Asp TLR4, при CD-4 < 350 клітин/мкл в 5 разів частіше відмічалася імунологічна невдача (55,6% проти 11,1%, $p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На сучасному етапі сімейним лікарям санітарно-просвітницьку роботу щодо профілактики ВІЛ слід спрямовувати не лише на групи ризику, а й на загальні прошарки населення, із забезпеченням доступу для обстеження на ВІЛ всіх бажаючих.

2. У практичній діяльності лікаря-інфекціоніста слід враховувати, що ВІЛ-інфіковані хворі з генотипом Asp/Gly TLR4 є групою ризику швидкого прогресування ВІЛ-інфекції. АРТ хворим із поліморфізмом Asp299Gly гена TLR4 повинна призначатися при рівні CD-4 лімфоцитів > 350 клітин/мкл, незалежно від наявності опортуністичних інфекцій.

ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кириченко Т. С. Шляхи підвищення ефективності протиепідемічних заходів при ВІЛ-інфекції в Полтавській області на сучасному етапі / Т. С. Кириченко // Проблеми екології та медицини. – 2013. – Т.17, № 3-4. – С. 62-69.

2. Клинико-иммунологическая характеристика ВИЧ-инфекции у больных с полиморфизмом Asp299Gly гена Toll-подобного рецептора 4 / Т. С. Кириченко, Т. И. Коваль, И. П. Кайдашев, Г. М. Дубинская // Gergian medical news. – 2013. – № 11 (224). – С. 30-35 (здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження хворих на ВІЛ-інфекцію, проведений аналіз і статистична обробка матеріалів; підготовлена стаття до друку).

3. Кириченко Т. С. Вплив поліморфізму TLR4 на клінічний перебіг ВІЛ-інфекції/ Т. С. Кириченко, Т. І. Коваль // Актуальні проблеми сучасної медицини: ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії. – 2012. – Т.12, №1-2 (37-38). – С. 111-113 (здобувачем проведено аналіз сучасної літератури, самостійно проведений набір пацієнтів, підготовлена стаття до друку).

4. Кириченко Т. С. Клініко-лабораторна характеристика ВІЛ/ХГС ко-інфекції на фоні призначення антиретровірусної терапії / Т. С. Кириченко, Т. І. Коваль // Актуальні проблеми сучасної медицини: ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії. – 2010. – Т.10, № 3 (31). – С. 168-171 (здобувачем

проведено клінічне обстеження хворих на ВІЛ-інфекцію, збір матеріалу, узагальнення отриманих даних та написання статті).

5. Кириченко Т. С. Роль поліморфізму Toll-подібного рецептора 4 у клінічному перебігу та ефективності терапії хронічного гепатиту С при ВІЛ/ХГС ко-інфекції / Т. С. Кириченко, Т. І. Коваль // Актуальні проблеми сучасної медицини: ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – Т.11, № 2 (34). – С. 139-141 (здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка статті до друку).

6. Епідеміологічна характеристика ВІЛ/СНІДу у Полтавській області на сучасному етапі / Г. М. Дубинська, В. Ф. Шаповал, Т. І. Коваль, В. О. Коршенко, Т. С. Кириченко, К. І. Михайлова// Епідеміологія, гігієна, інфекційні хвороби. – 2011. – № 2. – С. 34-38 (здобувачем проведено збір матеріалу та аналіз даних; підготовка статті до друку).

7. Toll-like receptor 4 polymorphism influence the development of opportunistic diseases in HIV-positive patients / Т. Kyrychenko, G. Dubynska, Т. Koval, I. Kaidashev, V. Korshenko // XIX International AIDS Conference. – Washington D.S., USA, 2012. – V.1, P.20 (здобувачем проведено аналіз іноземної літератури, набір матеріалу, статистичну обробку результатів, узагальнення отриманих даних та написання тез).

8. Koval T. Toll-like Receptor 4 Polymorphism and Clinical Course, Efficiency of Chronic Hepatitis C Therapy in HIV/HCV Coinfected Persons / Т. Koval, G. Dubynska, Т. Kyrychenko // 13th European AIDS Conference/EACS. – Belgrade, Serbia, 2011. – P. 20 (здобувачем проведено аналіз іноземної літератури, набір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних).

9. Клініко-епідеміологічні особливості ВІЛ/ВГС ко-інфекції на фоні призначення антиретровірусної терапії // Г. М. Дубинська, В. Ф. Шаповал, Т. І. Коваль, В. О. Коршенко, Т. С. Кириченко, В. А. Боднар, Л. М. Сизова // Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: матеріали XV з'їзду українського науково-медичного товариства мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного. – Харків, 2011. – С. 158-159 (здобувачем проведено клінічне обстеження хворих на ВІЛ-інфекцію, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних).

10. Шляхи покращення епідеміологічного нагляду за ВІЛ/ВГС ко-інфекцією / Г. М. Дубинська, Т. І. Коваль, О. В. Даниленко, К. І. Михайлова, О. М. Ізюмська, Т. С. Кириченко, В. А. Боднар, Т. М. Котелевська // Актуальні проблеми парентеральних інфекцій: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Харків, 2013. – С. 48-49 (здобувачем проведено збір матеріалу та аналіз даних; підготовка тез до друку).

АНОТАЦІЯ

Кириченко Т.С. «Клініко-епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції та оцінка ефективності лікування на основі визначення ролі поліморфізму Asp299Gly гену TLR4». – На правах рукопису.

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

На підставі результатів клініко-епідеміологічного обстеження, визначення імунологічних показників, дослідження поширеності поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 серед ВІЛ-інфікованих хворих та оцінки ефективності АРТ з'ясовані клініко-імунологічні характеристики ВІЛ-інфекції у хворих з мутантним розподілом алелей гена Asp299Gly TLR4, обґрунтована необхідність індивідуального підходу до діагностики та лікування.

Встановлено, що у хворих з поліморфізмом Asp299Gly гена TLR4 мають місце особливості клінічного перебігу та імунного статусу, а ефективність АРТ залежить від кількості CD-4 лімфоцитів на момент призначення АРТ.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, епідемічний процес, поліморфізм Asp299Gly гена TLR4, клінічний перебіг, імунологічні показники, ефективність антиретровірусної терапії.

АННОТАЦИЯ

Кириченко Т.С. «Клинико - эпидемиологическая характеристика ВИЧ - инфекции и оценка эффективности лечения на основе определения роли полиморфизма Asp299Gly гена TLR4». – На правах рукописи.

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

На основании результатов клинико - эпидемиологического обследования, определения иммунологических показателей, исследования распространенности полиморфизма Asp299Gly гена TLR4 среди ВИЧ - инфицированных больных и оценки эффективности АРТ выяснены клинико - иммунологические характеристики ВИЧ -инфекции у больных с мутантным распределением аллелей гена Asp299Gly TLR4, обоснована необходимость индивидуального подхода к диагностике и лечению .

Установлено, что у больных с полиморфизмом Asp299Gly гена TLR4 имеют место особенности клинического течения и иммунного статуса, а эффективность АРТ зависит от количества CD -4 лимфоцитов на момент назначения АРТ.

Ключевые слова: ВИЧ - инфекция, эпидемический процесс, полиморфизм Asp299Gly гена TLR4, клиника, иммунологические показатели, эффективность антиретровирусной терапии.

ANNOTATION

Kyrychenko T. C. “Clinical and epidemiological characteristic of HIV-infection and the treatment effectiveness estimation based on role detection of Asp299Gly TLR4 gene polymorphism”. – As manuscript.

Thesis for the scientific degree of a candidate of medical sciences, speciality 14.01.13 – Infectious Diseases. Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya , 2013.

Clinical and immunological features of HIV-infection among patients with mutant alleles distribution of Asp299Gly TLR4 gene have been found out as well as the necessity of individual approach to diagnostics and treatment has been substantiated on the basis of

clinical and epidemiological examination data, immunological indices detection, investigation of Asp299Gly TLR4 gene polymorphism distribution among HIV-patients and estimation of antiretroviral therapy (ART) effectiveness.

It has been established that there is morbidity indices increase of HIV-infection and AIDS with the male-patients of reproductive and able-bodied age prevalence in Poltava region. The negative tendency of the recent years is the increase of sexual transmission significance and the growth of persons beyond the risk groups among the firstly diagnosed HIV cases.

The clinical finding and immune state of HIV-patients have been analyzed. Late HIV-infection diagnostics has been established to occur in the region. Opportunistic diseases have been diagnosed in 90 % of primary medical care recourse: tuberculosis (45,0%), fungal (47,8%), viral (30,0%), bacterial (29,4%) and parasitic infections (11,7%), which develop with CD-4 lymphocytes level > 350 cells/ μ l in 18,7 % of examined persons.

It has been found out that Asp299Gly TLR4 gene polymorphism distribution among HIV-patients is 16,9% that 4,5 times exceeds the indices of population control (3,7%, $p < 0,01$).

The peculiarities of clinical and immunological indices of HIV-infection in patients with Asp299Gly TLR4 gene polymorphism have been studied; it has been shown that symptomless period becomes shorter and the IV clinical stage of HIV-infection develops more rapidly when having Asp/Gly genotype, and the development of opportunistic diseases is implemented when CD-4 lymphocytes indices > 350 cells/ μ l validly more frequent compared with Asp/Asp genotype.

The ART effectiveness among HIV-patients depending on TLR4 genotype and immune state has been analyzed; it has been shown that the virological response of patients with Asp/Gly genotype is determined on the level of patients with Asp/Asp genotype and the immunological response depends on CD-4 lymphocytes number at the ART administration: when CD-4 > 350 cells/ μ l it is determined on the level of patients with Asp/Asp genotype, when CD-4 < 350 it is validly lower resulting in the necessity of individual treatment approach to the patients with Asp299Gly TLR4 gene polymorphism.

Key-words: HIV-infection, epidemic process, Asp299Gly TLR4 gene polymorphism, clinical course, immunological indices, antiretroviral therapy effectiveness.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АРТ	–	антиретровірусна терапія
ВІЛ	–	вірус імунодефіциту людини
ВН	–	вірусне навантаження
ПЛР	–	полімеразна ланцюгова реакція
СІН	–	споживачі ін'єкційних наркотиків
СНІД	–	синдром набутого імунодефіциту
TLR	–	Toll-подібні рецептори

Підписано до друку 26.03.2014 р.
Формат паперу 60×84/16.
Папір офсетний. Друк офсетний.
Ум. друк. арк. 0,9. Тираж 100 пр. Зам. № 8029.

Виготовлювач ТОВ «АСМІ».
36011, м. Полтава, вул. В. Міщенко, 2.
Тел./факс: (0532) 56-55-29.

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
серія ДК №4420 від 16.10.2012 р.