

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.98:578.872HIV+616-097(043.3)

ТУМАШ
Оксана Леонидовна

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
АНТИГЕНА FAS/APO-1 (CD95) И ЕГО РАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ
ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

Минск, 2017

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Жаворонок Сергей Владимирович,**
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Ерёмин Владимир Федорович,**
доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии»

Семенов Валерий Михайлович,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Оппонирующая организация: государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 28 марта 2017 года в 14⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.04 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by, тел. 272 55 98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» февраля 2017 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций
кандидат медицинских наук, доцент



А. М. Дронина

ВВЕДЕНИЕ

ВИЧ-инфекция – социально-значимое инфекционное заболевание, характеризуется многолетним течением, клинически связанным с прогрессирующим снижением иммунитета, что приводит к развитию тяжелых форм оппортунистических заболеваний, являющихся основной причиной летальных исходов у пациентов с ВИЧ-инфекцией [Покровский В.В., 2003]. Согласно данным Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС) количество пациентов с ВИЧ-инфекцией в мире на сегодняшний момент составляет около 36,9 (34,3–41,4) миллионов человек, при этом смертность с момента начала эпидемии от болезней, связанных со СПИДом, составляет 1,2 (1,0–1,5) миллиона человек [UNAIDS, 2015]. В то время, как во всем мире число новых случаев ВИЧ-инфекции и число смертей от СПИДа сокращается, в странах Восточной Европы, к которым относится Республика Беларусь, эти показатели продолжают расти. По состоянию на 1 февраля 2016 года кумулятивное число ВИЧ-инфицированных в Республике Беларусь достигло 20038 человек [aids.by]. Наиболее пострадавшим регионом при этом является Гомельская область, где, начиная с 2009 года, эпидемия ВИЧ-инфекции достигла генерализованной стадии и характеризуется увеличением количества пациентов в манифестных стадиях заболевания [Еремин В.Ф., 2013]. От своевременной диагностики оппортунистических заболеваний зависят успех лечения, продолжительность и качество жизни пациентов.

Сегодня единственным средством, улучшающим качество и продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов, является антиретровирусная терапия (АРТ). Однако в настоящее время не выработан единый подход к выделению группы пациентов, нуждающихся в высокоактивной антиретровирусной терапии.

Одним из механизмов гибели лимфоцитов при ВИЧ-инфекции является Fas-опосредованный апоптоз [Cummins N.W., 2010; Alimonti J.B., 2003; Карамов Э.В., 2003; Барышников А.Ю., 2002; Terai C., 1991]. Несмотря на теоретически доказанную связь выраженности апоптоза с прогрессией заболевания [Ярилин А.А., 2003], клиническое значение показателей апоптоза при ВИЧ-инфекции требует дополнительного изучения.

Данная работа посвящена изучению клинических исходов ВИЧ-инфекции, влиянию различных факторов на выживаемость и развитие оппортунистических заболеваний, исследованию закономерностей Fas-опосредованного апоптоза.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами

Диссертационная работа выполнена в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований «Изучить особенности циркуляции в сыворотке крови растворимого антигена Fas/Apo(CD95), клинико-диагностическую и прогностическую значимость его исследования у ВИЧ-инфицированных больных» (№ государственной регистрации 20113516 от 22.09.2011 г., срок выполнения – с 15.04.2011 г. по 31.03.2013 г.).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: усовершенствовать прогностические критерии риска возникновения СПИД-маркерных заболеваний, иммунологические показания для старта антиретровирусной терапии с учетом уровня CD4+ лимфоцитов и показателей Fas-апоптоза Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту возникновения и структуру оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от уровня CD4+лимфоцитов и вирусной нагрузки с учетом региональных особенностей.

2. Исследовать влияние степени иммуносупрессии, вирусной нагрузки и ВИЧ-ассоциированного туберкулеза на выживаемость пациентов при естественном течении и на фоне приема антиретровирусной терапии (АРТ).

3. Изучить закономерности и клинико-прогностическое значение экспрессии на CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитах антигена Fas/Apo-1 (CD95) и его растворимой формы sFas/Apo-1 (CD95) в сыворотке крови у пациентов с ВИЧ-инфекцией при естественном течении и на фоне приема АРТ.

4. Разработать критерии риска развития СПИД-маркерных заболеваний, обосновать оптимальные параметры иммунного статуса и Fas-апоптоза для старта АРТ при ВИЧ-инфекции.

Научная новизна

1. На основе полученных данных были выявлены региональные особенности оппортунистических инфекций и СПИД-маркерных заболеваний среди ВИЧ-инфицированных пациентов в современных условиях. Установлены пороговые значения CD4+ лимфоцитов для возникновения наиболее значимых СПИД-маркерных заболеваний.

2. Выявлена связь между пятилетней выживаемостью ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих антиретровирусную терапию, и

стартовым уровнем CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки. Доказано влияние ВИЧ-ассоциированного туберкулеза на выживаемость пациентов при различной степени выраженности иммунодефицита.

3. Установлена зависимость уровней экспрессии на CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитах антигена Fas/Apo-1 (CD95) и его растворимой формы в сыворотке крови у пациентов с ВИЧ-инфекцией от наличия оппортунистических заболеваний и антиретровирусной терапии.

4. На основании исследования sFas/Apo-1 (CD95) в сыворотке крови обоснован и предложен способ определения показаний к назначению антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции при уровне CD4+ лимфоцитов не менее 350 кл/мкл. Обоснована необходимость в старте антиретровирусной терапии при уровне CD4+ лимфоцитов более 350 кл/мкл, оптимально при уровне CD4+ лимфоцитов 500 кл/мкл.

Объект исследования:

ВИЧ-инфицированные пациенты (n=480), проживающие в г. Гомеле и Гомельской области.

Предмет исследования:

Предметом исследования явились: выживаемость пациентов, нозологическая структура и факторы риска возникновения оппортунистических инфекций и заболеваний, показатели клеточного иммунитета (содержание CD4+, CD3+, CD8+ лимфоцитов), активность Fas-апоптоза (экспрессия антигена Fas/Apo-1 (CD95) на Т-лимфоцитах и уровень sFas/Apo-1 (CD95) в сыворотке крови), вирусная нагрузка ВИЧ (ВН ВИЧ).

Положения, выносимые на защиту

1. У ВИЧ-инфицированных пациентов в настоящее время среди СПИД-маркерных состояний наиболее часто регистрируются: генерализованные и внелегочные формы туберкулеза (35,7 % (CI95%: 29,9–41,8 %)), нейро-СПИД (29,1 % (CI95%: 28,2–29,9 %)) и кандидоз пищевода (12,7 % (CI95%: 9,8–15,6 %)).

Региональные особенности клинического течения ВИЧ-инфекции характеризуются возникновением оппортунистических заболеваний при следующих уровнях CD4+ лимфоцитов: 350–500 кл/мкл – генерализованных и внелегочных форм туберкулеза, пневмоцистной пневмонии, вастинг-синдрома; 200–350 кл/мкл – кандидозного эзофагита, цитомегаловирусной инфекции; 100–200 кл/мкл – криптококкового менингита, токсоплазмоза головного мозга; менее 100 кл/мкл – прогрессирующей мультифокальной энцефалопатии.

2. На выживаемость ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, оказывает влияние стартовый уровень CD4+ клеток и вирусной нагрузки. Наибольший процент пятилетней выживаемости отмечается у пациентов,

имеющих на момент старта АРТ уровень CD4+ клеток более 350 кл/мкл ($98,0 \pm 2,5$ %) и вирусной нагрузки ВИЧ 500–10000 копий/мл ($93,3 \pm 2,2$ %).

Наличие ВИЧ-ассоциированного туберкулеза оказывает негативное влияние на выживаемость пациентов вне зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов. При уровне CD4+ клеток менее 350 кл/мкл 5-летняя выживаемость пациентов при возникновении туберкулеза снижается более чем в 2 раза.

3. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции происходит увеличение уровня sFas/Apo-1(CD95) в сыворотке крови и увеличение экспрессии CD95+ на CD4+ лимфоцитах. Прием АРТ приводит к снижению числа Т-лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности CD95+ антиген.

4. Развитие оппортунистических инфекций зависит от уровня CD4+ клеток, уровня вирусной нагрузки ВИЧ, возраста пациента и уровня sFas/Apo-1(CD95) в сыворотке крови. Инициация АРТ при уровне CD4+ клеток не менее 500 кл/мкл является эффективным методом профилактики манифестации ВИЧ-инфекции.

Личный вклад соискателя ученой степени

Автором совместно с научным руководителем выбрана тема, сформулированы цель и задачи исследования. Планирование, выполнение основных этапов диссертационного исследования, интерпретация полученных данных, статистическая обработка результатов, написание и оформление всех разделов диссертации проведены автором лично. Анализ окончательных данных, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций выполнены соискателем лично.

Результаты исследований уровня sFas/Apo-1 (CD95) в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов методом ИФА отражены в публикациях [2, 3, 4, 5, 6, 9, 21, 23, 25, 27, 28], вклад – 50 %. Анализ экспрессии CD95+ на Т-лимфоцитах крови в зависимости от степени иммуносупрессии, наличия СПИД-маркерных заболеваний и приема АРТ изложен в публикациях [7, 19, 20], вклад соискателя 75 %. Особенности поражения легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией изучены и отражены в публикациях [14, 15, 16], вклад – 70 %; саркомы Капоши [13], вклад – 95 %; кандидозного поражения кожи и слизистой [17], вклад – 85 %; токсоплазма головного мозга [8, 10, 12, 18, 22, 26], вклад – 90 %. Проведен анализ летальных исходов ВИЧ-инфицированных пациентов [1, 11, 24, 29], вклад – 95 %.

На основании проведенного исследования разработаны и утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь две инструкции по применению [31, 32], зарегистрирован один патент на изобретение [30], вклад – 60 %.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные положения работы доложены и обсуждены на: Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 18-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета, 26–27 февраля 2009, г. Гомель; Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 19-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета, 23–24 февраля 2010, г. Гомель; Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии» памяти профессора О.А. Голубева, 4–5 мая 2010, г. Гомель; Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 20-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета, 24–25 февраля 2011, г. Гомель; научной конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии-2011», 3–4 февраля 2011, г. Санкт-Петербург; 2-й Международной научно-практической конференции «Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции», 12–13 мая 2011, г. Гомель; Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 21-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета, 16–17 февраля 2012, г. Гомель; областном семинаре «Проблемы диагностики ВИЧ-инфекции при патологоанатомических вскрытиях», 19 июня 2014, г. Гомель; Республиканской научно-практической конференции «Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики паразитарных заболеваний», 31 октября 2014, г. Витебск.

Разработаны две инструкции по применению, которые утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Имеется 6 актов о внедрении результатов исследования в работу учреждения «Гомельская областная инфекционная клиническая больница»; учреждений образования «Белорусский государственный медицинский университет» и «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования». Получен патент на изобретение, выданный Национальным центром интеллектуальной собственности Республики Беларусь № 19940.

Опубликование результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 29 научных работ, из них 9 статей в рецензируемых журналах, соответствующих требованиям ВАК, общим

объемом 2,40 авторских листа. Опубликовано 16 статей в сборниках научных трудов и материалов конференций и 4 тезиса докладов. Получен 1 патент на изобретение. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 2 инструкции по применению.

Общий объем публикаций по теме диссертации составляет 5,96 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 82 русскоязычных, 140 иностранных источников, списка работ соискателя, приложений. Работа изложена на 135 страницах компьютерного текста. Объем, занимаемый 19 иллюстрациями, – 9 страниц, 46 таблицами – 18 страниц, 9 приложениями – 9 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач на первом этапе выполнялось ретроспективное исследование случай-контроль. Отбор пациентов производился сплошным методом среди ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих в городе Гомеле и Гомельской области и обратившихся в консультативно-диспансерный кабинет ВИЧ/СПИД учреждения «Гомельская областная инфекционная клиническая больница» (главный врач Кармазин В.В.) в период с 1 января 2010 по 1 января 2012 гг. В эту выборку вошли ВИЧ-инфицированные пациенты, находящиеся на диспансерном учете в КДК ВИЧ/СПИД в период с 2004 по 2012 гг.

По результатам расчетов объема выборки минимальное количество пациентов для проведения исследования с заданными параметрами составило 200 человек для основной и 200 человек для контрольной группы (общее число должно составлять не менее 400 пациентов). Риск ошибки первого рода (α) – 5 %, мощность исследования ($1-\beta$) – 85 %, генеральная совокупность – 5627 (количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции в Гомельской области на момент начала исследования). В исследование было включено 480 ВИЧ-инфицированных пациентов.

Критерии включения: лабораторно подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции (согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь №351 – обнаружение в сыворотке крови антител к ВИЧ методом

иммуноферментного анализа и иммуноблоттинга), проживание на территории города Гомеля и Гомельской области. Критерии исключения: возраст младше 18 лет.

На первом этапе выполнялся анализ факторов риска возникновения оппортунистических инфекций в зависимости от уровня CD4+ клеток и вирусной нагрузки. В основную группу отбирались пациенты с наличием оппортунистических заболеваний (n=244). В группу контроля вошли пациенты без оппортунистических заболеваний (n=236).

На втором этапе выполнялось исследование выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов с использованием полученных на первом этапе исследования данных. Пациенты с причинами смерти, не связанными с ВИЧ-инфекцией (насильственная смерть, суициды, отравление неизвестными веществами) (4,8 % случаев), были исключены из последующего анализа. В качестве возможных факторов, влияющих на 3- и 5-летнюю выживаемость пациентов, в анализ были включены: уровни CD4+ клеток, вирусной нагрузки, прием АРТ и наличие туберкулеза. Общая выживаемость рассчитывалась от даты установки клинического диагноза до смерти от оппортунистических заболеваний (n=473).

Для выполнения третьего этапа было проведено одномоментное исследование Fas-опосредованного апоптоза у ВИЧ-инфицированных пациентов (n=137).

При статистической обработке результатов исследования были использованы критерии Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, ANOVA, χ^2 , метод ранговой корреляции по Спирмену. Для анализа вероятности наступления событий (выживаемости пациентов) использовали метод Каплана-Майера с использованием логрангового критерия. Результаты всех этапов исследования признавались статистически значимыми, если уровень статистической значимости p не превышал 0,05 (p<0,05). Статистическая, математическая и графическая обработка результатов проведена с помощью программы «Statistica 8.0» (StatSoft, США).

Результаты собственных исследований

Характеристика оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов. У ВИЧ-инфицированных пациентов в настоящее время среди ВИЧ-ассоциированных состояний и заболеваний наиболее часто регистрируются: генерализованная лимфаденопатия (86,0 % (CI95%: 82,9–89,1 %)), орофарингеальный кандидоз (78,0 % (CI95%: 74,3–81,7 %)) и идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (14,3 % (CI95%: 11,2–17,4 %)). Среди СПИД-маркерных заболеваний – генерализованные и

внелегочные формы туберкулеза 35,7 % (CI95%: 29,9–41,8 %), нейро-СПИД (29,1 % (CI95%: 28,2–30,0 %)) и кандидоз пищевода (12,7 % (CI95%: 9,8–15,6%)). Развитие оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов зависит от уровня CD4+ клеток (Spearman R=–0,44, p<0,001) и уровня ВН ВИЧ (Spearman R=0,31, p<0,001). Закономерно, что наибольшее количество случаев оппортунистических инфекций (66,3 % (CI95%: 61,8–70,5 %)) отмечается при уровне CD4+ клеток менее 200 кл/мкл ($\chi^2=119,6$, p<0,001). Однако первые случаи оппортунистических заболеваний (генерализованная лимфоаденопатия, орофарингеальный кандидоз и легочной туберкулез) (4,9 % (CI95%: 3,3–7,4 %)) регистрировались при уровне CD4+ лимфоцитов более 500 кл/мкл. По мере нарастания иммунодефицита отмечалось возникновение следующих ВИЧ-ассоциированных заболеваний: при уровне CD4+ лимфоцитов 350–500 кл/мкл – остро прогрессирующих форм туберкулеза, пневмоцистной пневмонии и вастинг-синдрома; при уровне 200–350 кл/мкл – кандидозного эзофагита и цитомегаловирусной инфекции; 100–200 кл/мкл – криптококкового менингита и токсоплазмоза головного мозга; менее 100 кл/мкл – прогрессирующей мультифокальной энцефалопатии. У большинства пациентов (63,0 % (CI95%: 57,6–68,1 %)) с оппортунистическими заболеваниями и инфекциями уровень ВН ВИЧ составил более 100 000 копий/мл, в 15,84 % (CI95%: 12,2–20,3 %) случаев у пациентов с оппортунистическими заболеваниями уровень ВН ВИЧ не превышал 10000 копий/мл ($\chi^2=21,9$, p<0,001).

В структуре СПИД-маркерных заболеваний лидирующее место принадлежит ВИЧ-ассоциированному туберкулезу 35,7 % (CI95%: 29,9–41,8 %), частота возникновения которого выше у потребителей инъекционных наркотиков (p<0,001), у пациентов возрастной группы 30–39 лет (p=0,002). Первые случаи туберкулеза (2,8 % (CI95%: 0,9–7,2 %)) начинают регистрироваться при уровне CD4+ клеток более 500 кл/мкл. По мере усугубления иммуносупрессии увеличивается число случаев туберкулеза (Kruskal-Wallis test: H (3, N=480)=29,2, p<0,001), достигая в группе с уровнем CD4 клеток менее 200 кл/мкл 79,7 % (CI95%: 72,4–85,5 %) случаев. Возникновение туберкулеза возможно при любом уровне ВН ВИЧ (Kruskal-Wallis test: H (3, N=348)=5,83, p=0,12). Случаи туберкулеза регистрировались у пациентов при уровне ВН ВИЧ менее 500 копий/мл, составляя 1,1 % (CI95%: 0,0–6,3 %) случаев, при уровне более 100000 копий/мл – 69,5 % (CI95%: 59,6–77,9 %). В структуре клинических форм ВИЧ-ассоциированного туберкулеза достоверно преобладали остро прогрессирующие генерализованные процессы с сопутствующим поражением плевры, внутригрудных лимфатических узлов и других систем, составляя 52,1 % (CI95%: 44,3–60,5 %) (p<0,001).

Поражение головного мозга было выявлено у 29,1 % (CI95%: 28,2–30,0 %) пациентов, находящихся в стадии СПИД. В этиологической структуре нейро-СПИДа превалировал токсоплазмоз (32,4 % (CI95%: 22,6–43,9 %)). По мере утяжеления иммуносупрессии увеличивается число случаев токсоплазмоза ГМ ($\chi^2=11,0$, $p=0,008$). В 17,3 % (CI95%: 1,5–33,1 %) случаев церебральный токсоплазмоз развился у пациентов с уровнем CD4+ клеток более 100 кл/мкл, в 4,3 % (CI95%: 0,0–22,7 %) случаев – при уровне CD4+ лимфоцитов в диапазоне 400–450 кл/мкл на фоне развития синдрома иммунореставрации. В большинстве случаев 89,0 % (CI95%: 75,9–100,0 %) возникновению токсоплазмоза сопутствовал уровень ВН ВИЧ более 100000 копий/мл ($p<0,001$). На долю летальных исходов, связанных с поражением головного мозга, приходится 19,5 % (CI95%: 13,6–25,4 %).

Среди всех обследованных пациентов у 31,0 % (CI95%: 26,9–35,1 %) развился вастинг-синдром, который чаще регистрировался у мужчин ($p<0,001$), в возрасте 30–39 лет (средний возраст 34,8 лет (CI95%: 33,6–35,9 лет)). В группе пациентов с уровнем CD4+ клеток менее 200 кл/мкл частота встречаемости данного симптомокомплекса составляет 75,8 % (CI95%: 68,3–82,0 %), с уровнем 350–500 кл/мкл – 7,4 % (CI95%: 4,0–12,9 %), с уровнем более 500 кл/мкл – 2,0 % (CI95%: 0,4–6,0 %) ($p<0,001$). Развитие вастинг-синдрома зависит от уровня ВН ВИЧ ($p=0,013$), в 68,4 % (CI95%: 58,6–76,8 %) случаев уровень ВН ВИЧ при вастинг-синдроме составлял более 100000 копий/мл, однако в 8,2 % (CI95%: 4,0–15,5 %) случаев у пациентов с данным синдромом отмечался уровень ВН менее 10000 копий/мл.

Кандидозный эзофагит – четвертое по частоте встречаемости СПИД-маркерное заболевание (12,7 % (CI95%: 9,1–17,5 %) случаев). По мере нарастания уровня ВН ВИЧ увеличивается частота выявления кандидозного эзофагита, составляя 87,5 % (CI95%: 68,2–96,5 %) при уровне ВН ВИЧ более 100000 копий/мл ($p=0,036$). Частота возникновения кандидоза пищевода увеличивается с уменьшением количества CD4+ клеток ($p=0,04$). Первые случаи кандидоза пищевода (3,2 % (CI95%: 0,0–17,6 %)) были отмечены при уровне CD4+ клеток 350–500 кл/мкл, максимальное число случаев (83,9 % (CI95%: 66,9–93,4 %)) – при уровне менее 200 кл/мкл.

Уровни CD4+ клеток, при которых возникают оппортунистические заболевания у пациентов Гомельской области, отличаются от уровней, указанных в протоколах NIH/CDC/IDSA (2013 г.), и составляют: для токсоплазмоза головного мозга – 128 кл/мкл ($p<0,001$), криптококкового менингита – 115 кл/мкл ($p<0,005$), пневмоцистной пневмонии – 256 кл/мкл ($p<0,05$), туберкулеза – 153 кл/мкл ($p<0,001$), кандидозного эзофагита – 101 кл/мкл ($p<0,001$).

Анализ выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от уровня CD4+ клеток и вирусной нагрузки при естественном течении и на фоне приема АРТ. Пятилетняя выживаемость пациентов на АРТ значительно отличается в зависимости от исходного стартового уровня CD4+ клеток ($\chi^2 = 12,78, p < 0,01$) (рисунок).

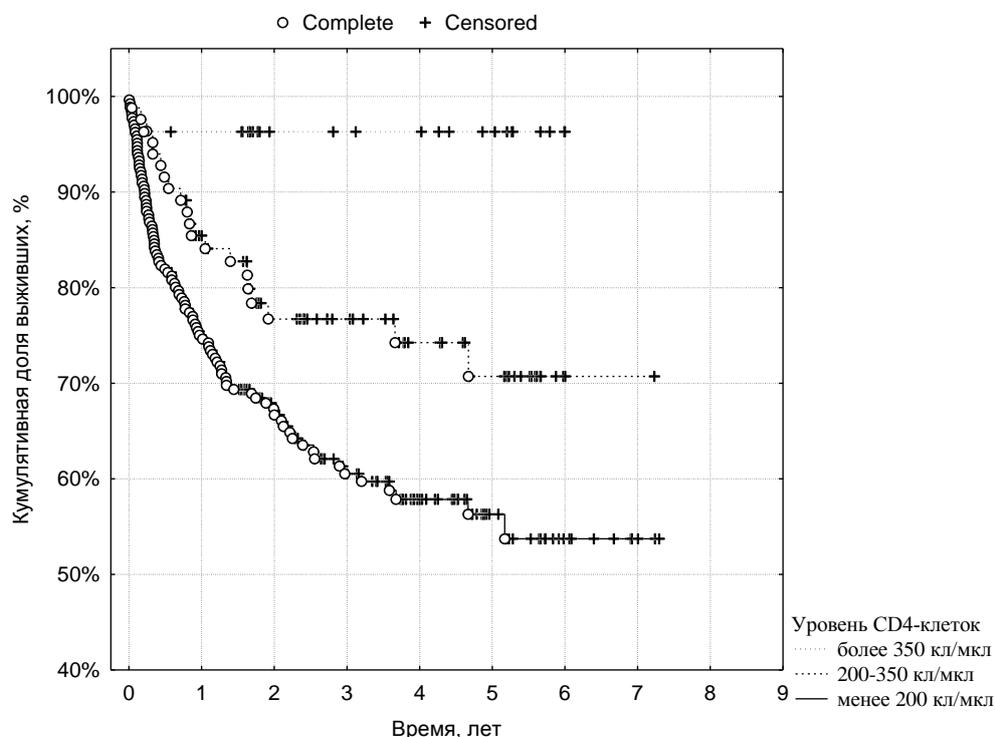


Рисунок – Кумулятивная доля выживших ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ по годам в зависимости от стартового уровня CD4+ клеток

У пациентов с уровнем CD4+ клеток менее 200 кл/мкл кумулятивная доля выживших самая низкая, независимо от приема АРТ (Log-rank test=0,61, $p=0,53$). Через три года наблюдений кумулятивная доля выживших среди пациентов без АРТ и получающих АРТ в данной группе не отличается, через пять лет кумулятивная выживаемость пациентов на АРТ превышает данный показатель при естественном течении на $50,9 \pm 3,6$ % (таблица 1).

Помимо уровня CD4+ лимфоцитов на выживаемость пациентов при естественном течении ($\chi^2=6,0, p=0,05$) и на фоне приема АРТ ($\chi^2=7,4, p=0,024$) оказывает влияние исходный уровень ВН ВИЧ. Кумулятивная доля выживших пациентов с высокой ВН ВИЧ (более 100 000 копий/мл) составляет при естественном течении $66,9 \pm 4,3$ % и на фоне приема АРТ $56,1 \pm 4,3$ %, у пациентов с уровнем 10000–100000 копий/мл – $78,5 \pm 3,6$ % и $88,9 \pm 2,7$ % соответственно. Наилучшие показатели 5-летней выживаемости у пациентов с уровнем ВН ВИЧ 500– 10000 копий/мл: $83,0 \pm 3,3$ % при естественном течении и $93,3 \pm 2,2$ % на фоне приема АРТ.

Таблица 1. – Кумулятивная доля выживших пациентов по годам в зависимости от приема АРТ

Уровень CD4+ клеток, кл/мкл	3 года наблюдений		5 лет наблюдений	
	На АРТ, М ± σ, %	Без АРТ, М ± σ, %	На АРТ, М ± σ, %	Без АРТ, М ± σ, %
До 200	56,4±3,0	60,8±9,0	50,9±3,6	*
200–350	74,2±4,9	66,1±15,1	70,6±5,4	45,6±18,3
Более 350	98,0±2,5	93,3±6,5	98,0±2,5	84,0±9,6

* Для данной группы пациентов в анализируемой выборке нет летальных случаев, медиана продолжительности жизни от начала исследования до наступления летального исхода составляет 594 дня (IQR: 122 – 647 дней).

На выживаемость пациентов при различных уровнях CD4+ лимфоцитов оказывает влияние ВИЧ-ассоциированный туберкулез (Kruskal-Wallis test: $H(2, N=439) = 19,4, p < 0,001$). По мере утяжеления иммуносупрессии увеличивается частота летальных исходов от туберкулеза, составляя в группе с уровнем CD4+ лимфоцитов более 350 кл/мкл – 4,0 % (CI95%: 0,9–29,1 %) случаев, с уровнем 200–350 кл/мкл – 18,7 % (CI95%: 11,3–29,1 %) и уровнем менее 200 кл/мкл – 77,3 % (CI95%: 66,6–85,4 %) случаев. Возникновение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза на фоне выраженной иммуносупрессии приводит к снижению 5-летней выживаемости пациентов при естественном течении до 35,9 % ($Z = -3,28, p < 0,001$). При возникновении ВИЧ-ассоциированного туберкулеза при уровне CD4+ клеток 200–350 кл/мкл 5-летняя выживаемость составит не более 30,0 %, что в 2,6 раза меньше по сравнению с пациентами данной группы без туберкулеза ($Z = 3,66, p < 0,001$). При этом у пациентов данной группы летальный исход в 50,0 % случаев наступит в течение первых 524 дней от начала заболевания. У пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и уровнем CD4+ клеток более 350 отмечаются наилучшие показатели 5-летней выживаемости ($59,2 \pm 8,6$ %) (Log-rank test=3,3, $p = 0,001$).

Закономерности и клиничко-прогностическое значение экспрессии на CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитах антигена Fas/Apo-1 (CD95) и его растворимой формы у пациентов с ВИЧ-инфекцией. При нарастании иммунодефицита происходит увеличение количества CD3+, CD4+ и CD8+ клеток, экспрессирующих на своей поверхности CD95+. Данная закономерность особенно выражена для CD4+ клеток, где был выявлен максимальный уровень экспрессии CD95+ 79,6 % (CI95%: 69,2–90,0 %). (Kruskal-Wallis test: $H(3, N=59)=6,86, p=0,07$). По мере прогрессирования заболевания количество CD8+ лимфоцитов, экспрессирующих CD95+ рецептор, увеличивается, достигая 68,0 % (CI95%: 54,3–81,8 %), но данное увеличение не столь выражено, как у CD4+ клеток ($p=0,58$). Отсутствие

выраженной отрицательной динамики в количестве CD8+ лимфоцитов и меньшая доля CD8+ лимфоцитов, экспрессирующих CD95+, по сравнению с CD4+ клетками еще раз подтверждает, что главным в патогенезе ВИЧ-инфекции является гибель CD4+ лимфоцитов, и основным механизмом гибели на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции является Fas-опосредованный апоптоз. По мере нарастания ВН ВИЧ увеличивается количество CD4+ лимфоцитов, экспрессирующих CD95+ на своей поверхности (Spearman R=0,42, p=0,01). Данная закономерность не прослеживается для популяции CD3+ и CD8+ лимфоцитов (p=0,9 и p=0,9 соответственно).

Для оценки прогностической значимости CD95+ на течение ВИЧ-инфекции пациенты были разбиты на две группы: с клиникой СПИДа и без. Пациенты в стадии СПИД по сравнению с пациентами без клинических проявлений оппортунистических заболеваний имели статистически значимо более высокий уровень экспрессии CD95+ на CD4+ лимфоцитах (соответственно 91,7 % (CI95%: 80,0–100,0 %) и 63,3 % (CI95%: 49,4–72,8 %)) (U=93,5, p<0,001) и CD3+ лимфоцитах (соответственно 78,5 % (CI95%: 57,7–90,3 %) и 64,2 % (CI95%: 52,3–73,9 %)) (U=163,5, p<0,05).

На фоне приема АРТ происходит снижение уровня экспрессии CD95+ антигена на CD4+ (p=0,05), CD3+ (p<0,01) и CD8+ (p<0,01) лимфоцитах (таблица 2). Сравнение групп производилось методом χ^2 .

Таблица 2. – Уровни экспрессии CD95+ на лимфоцитах крови ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от приема АРТ

Т-лимфоциты	Пациенты на АРТ, (n=10)	Пациенты без АРТ, (n=48)	p-уровень
CD4+ CD95+ %, Me (Q1,Q3)	58,6 (45,3 – 68,8)	71,0 (65,0 – 80,0)	0,05
CD3+CD95+ %, Me (Q1,Q3)	48,1 (36,1 – 60,1)	65,5 (59,4 – 71,5)	<0,01
CD8+ CD95+ %, Me (Q1,Q3)	50,3 (37,1 – 63,4)	70,0 (63,5 – 76,6)	<0,01

Был выполнен анализ уровня растворимой формы Fas/Apo-1(CD95) в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции. Уровень sFas/Apo-1(CD95) в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов зависит от степени иммуносупрессии, по мере нарастания иммунодефицита увеличивается уровень sFas/Apo-1(CD95) в сыворотке крови (Spearman R=-0,47, p<0,001). При уровне CD4+ клеток менее 200 кл/мкл среднее значение sFas/Apo (CD95) в сыворотке крови составляет 0,36 (CI95%: 0,22–0,50) е.о.п., при уровне 200–350 кл/мкл – 0,31 (CI95%: 0,03–0,58) е.о.п., при уровне 350–500 кл/мкл – 0,25 (CI 95%: 0,07–0,43) е.о.п. и при уровне CD4+ более 500 кл/мкл – 0,13 (CI95%: 0,04–0,21) е.о.п.. У пациентов,

имеющих СПИД-маркерные заболевания, уровень sFas/Apo-1(CD95) в крови достоверно выше (0,34 (CI 95%: 0,24–0,45) е.о.п) по сравнению с пациентами без клинических проявлений оппортунистических заболеваний (0,10 (CI 95%: 0,03–0,18) е.о.п) ($U=100,5$, $p=0,03$). Частота выявления повышенных уровней sFas/Apo-1(CD95) в сыворотке крови у пациентов с оппортунистическими заболеваниями в 2,3 раза выше в сравнении с пациентами без клинических проявлений и составляет соответственно 38,9 % и 16,7 % ($\chi^2=1,17$, $p=0,28$).

Анализ факторов риска развития СПИД-маркерных заболеваний и оптимальные иммунологические параметры для старта антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции. Развитие оппортунистических инфекций зависит от уровня CD4+ клеток ($U=1585,5$; $p<0,001$), уровня ВН ВИЧ ($U=2405,5$; $p<0,001$), возраста пациента ($U=2854,5$; $p<0,001$) и уровня sFas/Apo-1(CD95) ($U=100,5$ $p=0,03$). Риск развития СПИД-маркерных заболеваний возрастает с увеличением возраста пациентов (для пациентов старше 40 лет ОШ 3,1 (CI95%: 1,7–5,6), $p<0,001$), утяжелением иммунологической категории (при уровне CD4+ клеток менее 200 кл/мкл ОШ 17,6 (CI95%: 6,2–51,8), $p<0,001$) и нарастанием вирусной нагрузки (для уровня ВН ВИЧ более 100000 копий/мл ОШ 7,0 (CI95%: 1,5–33,1), $p<0,001$).

Учитывая принятый пороговый уровень CD4+ клеток равный 350 кл/мкл для старта АРТ, все пациенты были разделены на две группы по уровню CD4+ клеток: выше и ниже этого значения. Большинство случаев летальных исходов наступило при уровне CD4+ клеток менее 350 и составило 93,6 % (CI95%: 88,2–96,8). Частота возникновения летальных исходов у пациентов с уровнем CD4+ лимфоцитов менее 350 кл/мкл в 3 раза выше по сравнению с пациентами с уровнем CD4+ клеток более 350 кл/мкл, соответственно 33,8 % (CI95%: 29,3–38,7) и 10,5 % (CI95%: 5,4–18,9) ($\chi^2=18,49$, $p<0,001$). Кумулятивная 5-летняя выживаемость пациентов с уровнем CD4+ лимфоцитов более 350 кл/мкл превосходит выживаемость пациентов с уровнем менее 350 кл/мкл при естественном течении (Log-rank test = 4,83, $p<0,001$) и на фоне приема АРТ (Log-rank test = 2,93, $p=0,003$). Повышенный уровень sFas/Apo-1(CD95) в сыворотке крови достоверно чаще регистрировался у пациентов с уровнем CD4+ лимфоцитов менее 350 кл/мкл (0,35 (CI95%: 0,22–0,47) е.о.п.) ($U=8,0$, $p=0,02$). Исходя из выше перечисленного оптимальным уровнем CD4+ клеток для старта АРТ следует считать уровень более 350 кл/мкл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. В настоящее время у ВИЧ-инфицированных пациентов среди СПИД-маркерных заболеваний наиболее часто регистрируются: генерализованные и диссеминированные формы туберкулеза (35,7 % (CI95%: 29,9–41,8 %)), нейро-СПИД (29,1 % (CI95%: 28,2–30,0 %)) и кандидоз пищевода (12,7 % (CI95%: 9,8–15,6 %)). Первые случаи оппортунистических заболеваний возникли на фоне сохранного иммунитета, так при уровне CD4+ лимфоцитов более 500 кл/мкл у ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдались генерализованная лимфоаденопатия, орофарингеальный кандидоз и туберкулез. По мере нарастания иммунодефицита регистрируются новые СПИД-маркерные заболевания, в диапазоне 350–500 кл/мкл – остро прогрессирующие формы туберкулеза, пневмоцистная пневмония и вастинг-синдром; при уровне 200–350 кл/мкл – кандидозный эзофагит и цитомегаловирусная инфекция; 100–200 кл/мкл – криптококковый менингит, токсоплазмоз головного мозга; менее 100 кл/мкл – прогрессирующая мультифокальная энцефалопатия. Уровни CD4+ клеток, при которых возникают оппортунистические заболевания у пациентов Гомельской области, отличаются от уровней, указанных в протоколах NIH/CDC/IDSA (2013 г.). Риск развития токсоплазмоза головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов возрастает при снижении уровня CD4+ клеток менее 128 кл/мкл, криптококкового менингита – 115 кл/мкл, пневмоцистой пневмонии – 256 кл/мкл, туберкулеза – 153 кл/мкл, кандидозного эзофагита – 101 кл/мкл [8, 10, 12, 13, 17, 18, 22, 26].

2. Пятилетняя выживаемость пациентов на АРТ значительно отличается в зависимости от исходного стартового уровня CD4+ клеток. Прием АРТ статистически значимо не улучшает трёхлетнюю выживаемость пациентов с уровнем CD4+ клеток менее 200 кл/мкл, которая составляет $56,4 \pm 3,0$ % без АРТ и $60,8 \pm 9,0$ % на АРТ. Пятилетняя выживаемость пациентов данной группы при приеме АРТ составляет $50,9 \pm 3,6$ %, при естественном течении медиана продолжительности жизни от начала исследования до наступления летального исхода – 594 дня (IQR: 122–647 дней). Пятилетняя выживаемость в группе пациентов с уровнем CD4+ клеток 200–350 кл/мкл напрямую зависит от приема АРТ и различается в 1,5 раза у пациентов на АРТ и без АРТ, соответственно $70,6 \pm 5,4$ % и $45,6 \pm 18,3$ %. Наибольший процент пятилетней выживаемости ($98,0 \pm 2,5$ %) отмечается у пациентов с уровнем CD4+ клеток более 350 кл/мкл на фоне приема АРТ.

Через 5 лет наблюдений кумулятивная выживаемость пациентов с высокой ВН ВИЧ (более 100000 копий/мл) составляет при естественном

течении $66,9 \pm 4,3$ % и на фоне приема АРТ $56,1 \pm 4,3$ %, у пациентов с уровнем 10000–100000 копий/мл – $78,5 \pm 3,6$ % и $88,9 \pm 2,7$ % соответственно. Наилучшие показатели пятилетней выживаемости у пациентов с уровнем ВН ВИЧ 500–10000 копий/мл – $83,0 \pm 3,3$ % при естественном течении и $93,3 \pm 2,2$ % на фоне приема АРТ. Наличие ВИЧ-ассоциированного туберкулеза оказывает негативное влияние на выживаемость пациентов вне зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов. При уровне CD4+ клеток менее 350 кл/мкл 5-летняя выживаемость пациентов при возникновении туберкулеза снижается более чем в 2 раза [1, 15, 16, 29].

3. Увеличение экспрессии CD95+ на Т-лимфоцитах связано с утяжелением иммунодефицита и нарастанием ВН ВИЧ. Пациенты в стадии СПИД имеют более высокий уровень экспрессии CD95+ на CD4+ лимфоцитах по сравнению с пациентами без клинических проявлений оппортунистических заболеваний (соответственно 91,7 % (CI95%: 80,0–100,0 %) и 63,3 % (CI95%: 49,4–72,8 %)). На фоне АРТ происходит снижение числа CD4+ лимфоцитов и CD3+ лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности CD95+ антиген.

Установлена обратная корреляционная связь между уровнем sFas/Apo-1 (CD95) в сыворотке крови и уровнем CD4+ лимфоцитов. У пациентов, имеющих СПИД-маркерные заболевания, уровень sFas/Apo-1(CD95) в сыворотке крови достоверно выше по сравнению с пациентами, не имеющими СПИД-маркерных заболеваний, и составляет (0,34 (CI95%: 0,24–0,45) е.о.п.) [2,3,4,5,6,7,19,20,21,27,28].

4. Риск развития СПИД-маркерных заболеваний возрастает с увеличением возраста пациентов (для пациентов старше 40 лет – ОШ 3,1 (CI95%: 1,7–5,6)), нарастанием иммунодефицита (при уровне CD4+ клеток менее 200 кл/мкл – ОШ 17,6 (CI95%: 6,2–51,8)) и вирусной нагрузки (для уровня ВН ВИЧ более 100000 копий/мл – ОШ 7,0 (CI95%: 1,5–33,1)). Данные факторы вносят совокупный вклад в возникновение СПИД-маркерных заболеваний.

На основании анализа частоты возникновения летальных исходов от ВИЧ-ассоциированных заболеваний, кумулятивной выживаемости, данных изменения уровня sFas/Apo-1(CD95) в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от уровня CD4+ клеток следует считать уровень CD4+ клеток более 350 кл/мкл оптимальным для инициации АРТ [9, 11, 14, 23, 24, 25].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Результаты диссертационного исследования использованы для своевременной диагностики и профилактики наиболее часто встречающихся оппортунистических заболеваний при ВИЧ-инфекции, что нашло отражение в нормативно-правовых актах Министерства здравоохранения Республики Беларусь – инструкция по применению «Клинические стандарты (протоколы) проведения антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. Диагностика, лечение и профилактика оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом взрослых и подростков» №42-0305 от 25.03.2005 г. [31].

С целью выявления пациентов с быстро прогрессирующим течением ВИЧ-инфекции для назначения АРТ рекомендовано использовать определение уровня sFas/Apo-1(CD95)-антигена в сыворотке крови, что отражено в патенте на изобретение, выданном Национальным центром интеллектуальной собственности Республики Беларусь № 19940. [30]. Методика определения изложена в инструкции по применению «Выявление растворимого Fas/Apo-1(CD95)-антигена в сыворотке крови как дополнительного критерия формирования группы ВИЧ-инфицированных пациентов, нуждающихся в антиретровирусной терапии» № 016-0212 от 16.02.2012 г. [32].

Для повышения эффективности оказания помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией целесообразным представляется включение следующих рекомендаций в клинические протоколы ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией:

1) начинать первичную профилактику оппортунистических инфекций при более высоких значениях CD4+ клеток в сравнении с рекомендациями NIH/CDC/IDSA (2013 г.), а именно пневмоцистной пневмонии при уровне CD4+ лимфоцитов менее 260 кл/мкл, токсоплазма – при уровне менее 130 кл/мкл;

2) инициировать начало АРТ при снижении уровня CD4+ клеток менее 500 кл/мкл, что позволит предотвратить развитие оппортунистических инфекций, снизить летальность от манифестных форм ВИЧ-инфекции. Помимо АРТ пациентам нет необходимости принимать препараты для профилактики оппортунистических инфекций, что будет положительно сказываться на приверженности пациентов к лечению и качестве жизни. Всё это позволит снизить экономические затраты на лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы диссертационного исследования рекомендуется использовать в учебном процессе медицинских вузов в ходе изложения темы «ВИЧ-инфекция».

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА

Статьи в рецензируемых научных журналах

1. Тумаш, О. Л. Анализ летальности ВИЧ-инфицированных в Гомельской области / О. Л. Тумаш, С. В. Жаворонок, Е. И. Козорез // *ARS Medica. Искусство медицины.* – 2009. – № 8. – С. 16–18.
2. Иммуноферментный диагностический набор для определения растворимого Fas/Apo (CD95)-антигена в сыворотке крови / Н.В. Москалёва, О.Л. Тумаш, С.В. Жаворонок, А.Ю. Барышников // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* – 2011. – № 1. – С. 14–25.
3. Клинико-диагностическая значимость исследования sFas/Apo-1(CD95)-антигена при ВИЧ-инфекции / Н. В. Москалёва, С. В. Жаворонок, О. Л. Тумаш, А. Ю. Барышников, В. В. Кармазин // *Пробл. здоровья и экологии.* – 2011. – Т. 30, № 4. – С. 79–83.
4. Растворимый Fas/Apo-1(CD95)-антиген в крови пациентов с ВИЧ-инфекцией / Н. В. Москалёва, С. В. Жаворонок, А. Ю. Барышников, О. Л. Тумаш, О. А. Теслова, В. В. Кармазин // *Медицина.* – 2011. – № 4. – С. 46–52.
5. Москалёва, Н. В. Диагностическая ценность иммуноферментного исследования sFas/Apo-1(CD95)-антигена в сыворотке крови при ВИЧ-инфекции / Н. В. Москалёва, С. В. Жаворонок, О. Л. Тумаш // *Мед. журн.* – 2012. – № 2. – С. 87–88.
6. Москалёва, Н. В. Определение растворимых Fas/Apo-1(CD95)-антигена и Fas-лиганда в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов / Н. В. Москалёва, С. В. Жаворонок, О. Л. Тумаш // *Мед. журн.* – 2012. – № 3. – С. 99–103.
7. Тумаш, О. Л. Прогностическое значение экспрессии CD95 на лимфоцитах при различных вариантах течения ВИЧ-инфекции / О. Л. Тумаш, Д. Р. Петренев, С. В. Жаворонок // *Воен. медицина.* – 2013. – № 4. – С. 70–74.
8. Тумаш, О. Л. Токсоплазмоз среди ВИЧ-инфицированных пациентов Гомельской области / О. Л. Тумаш, Е. И. Козорез, С. В. Жаворонок // *Клинич. инфектология и паразитология.* – 2013. – № 1. – С. 51–59.
9. Перспективы клинико-лабораторного использования растворимой формы антигена CD95 / С. В. Жаворонок, Н. В. Москалёва, О. Л. Тумаш, А. Ю. Барышников // *Наука и инновации.* – 2014. – Т. 133, № 3. – С. 67–72.

Статьи в научных сборниках и материалах конференций

10. Церебральный токсоплазмоз у ВИЧ-инфицированных пациентов / О. Л. Тумаш, Е. И. Козорез, С. В. Жаворонок, Е. Л. Красавцев // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 18-й итог. науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 26-27 февр. 2009 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2009. – Т. 4. – С. 87–89.

11. Тумаш, О. Л. Структура причин смерти ВИЧ-инфицированных в Гомельской области / О. Л. Тумаш, М. А. Фещенко, Е. В. Шуляк // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием памяти проф. О. А. Голубева, Гомель, 4-5 мая 2009 г. / Гомел. гос. мед. ун-т, Гомел. обл. клинич. патологоанатом. бюро ; редкол. А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2009. – С. 140–143.

12. Распространенность выявления антител к *Toxoplasma gondii* у ВИЧ-инфицированных / Е. Л. Красавцев, М. Н. Долгалева, Е. П. Казначеева, Е. И. Козорез, О. Л. Тумаш, Т. М. Михед // Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики протозоозов, гельминтозов и арахноэнтомозов человека, животных и растений : тр. VII Междунар. науч.-практ. конф. / Витеб. гос. мед. ун-т, Отд-ние мед. наук Нац. акад. наук Беларуси ; под ред. В. Я. Бекиша. – Витебск, 2010. – С. 38–41.

13. Тумаш, О. Л. Особенности саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных больных Гомельской области / О. Л. Тумаш, Е. И. Козорез, Л. А. Ермоленко // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 19-й итог. науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 23-24 февр. 2010 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2010. – Т. 4. – С. 137–140.

14. Причины смерти ВИЧ-инфицированных больных с превалирующей легочной патологией / О. Л. Тумаш, Е. Л. Красавцев, А. С. Ширяев, Р. А. Логинов // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 20-летию Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 24-25 февр. 2011 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2011. – Т. 4. – С. 108–110.

15. Структура патологии при поражении органов дыхания среди умерших при ВИЧ-инфекции / Е. Л. Красавцев, О. Л. Тумаш, А. С. Ширяев, Р. А. Логинов // Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции: сб. материалов II Междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 12-13 мая 2011 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. И. Некрасова [и др.]. – Гомель, 2011. – С. 104–107.

16. Поражения органов дыхания среди умерших при ВИЧ-инфекции / Е.Л. Красавцев, О. Л. Тумаш, Д. А. Зиновкин, А. С. Ширяев, Р. А. Логинов //

Проблемы патоморфологической диагностики современных инфекций и других заболеваний : сб. науч. ст. II съезда патологоанатомов Республики Беларусь, Гомель, 26-27 мая 2011 г. / Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека, Гомел. гос. мед. ун-т ; ред. А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2011. – С. 121–125.

17. Кандидозное поражение кожи и слизистой оболочки у больных с ВИЧ-инфекцией / О. Л. Тумаш, Е. И. Козорез, В. М. Мицура, В. В. Кармазин // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 21-й итог. науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 16-17 февр. 2012 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2012. – Т. 4. – С. 118–121.

18. Тумаш, О. Л. Церебральный токсоплазмоз у ВИЧ-инфицированных – причины возникновения / О. Л. Тумаш, С. В. Жаворонок // Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики паразитарных заболеваний : тр. VIII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Витебск, 27–28 окт. 2012 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; под ред. В. Я. Бекиша. – Витебск, 2012. – С. 192–194.

19. Тумаш, О. Л. Экспрессия CD95 на лимфоцитах крови при различных вариантах течения ВИЧ-инфекции / О. Л. Тумаш, Д. Ю. Петренев, С. В. Жаворонок // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 22-й итог. науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 13-15 нояб. 2013 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2013. – Т. 4. – С. 152–156.

20. Тумаш, О. Л. Закономерности экспрессии CD95 на лимфоцитах крови при ВИЧ-инфекции / О. Л. Тумаш, Д. Ю. Петренев, С. В. Жаворонок // Актуальные вопросы инфекционной патологии : материалы 6-го Съезда инфекционистов Респ. Беларусь, Витебск, 29-30 мая 2014 г. / Витеб. гос. мед. ун-т, Науч. о-во инфекционистов Респ. Беларусь, Евро-Азиатское о-во по инфекц. болезням ; под ред. В. М. Семенова. – Витебск, 2014. – С. 176–177.

21. Москалёва, Н. В. Растворимая форма fas/аpo-1-антигена в периферической крови при ВИЧ-инфекции / Н. В. Москалёва, С. В. Жаворонок, О. Л. Тумаш // Актуальные вопросы инфекционной патологии : материалы 6-го Съезда инфекционистов Респ. Беларусь, Витебск, 29-30 мая 2014 г. / Витеб. гос. мед. ун-т, Науч. о-во инфекционистов Респ. Беларусь, Евро-Азиатское о-во по инфекц. болезням ; под ред. В. М. Семенова. – Витебск, 2014. – С. 129–130.

22. Тумаш, О. Л. Инвазированность токсоплазмами пациентов с ВИЧ-инфекцией в Гомельской области / О. Л. Тумаш, В. М. Мицура, С. В. Жаворонок // Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики паразитарных заболеваний : тр. IX Респ. науч.-практ. конф. с

междунар. участием, посвящ. 80-летию каф. мед. биологии и общей генетики и УО "Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет" / Витеб. гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т ; редкол.: В. Я. Бекиш [и др.]. – Витебск, 2014. – С. 196–199.

23. Москалёва, Н. В. Клинико-лабораторная значимость исследования растворимого CD95 - антигена крови при ВИЧ-инфекции / Н. В. Москалёва, С. В. Жаворонок, О. Л. Тумаш // Минский консилиум-2014 : сб. материалов респ. науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием, Минск, 10-11 июня 2014 г. / Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; редкол.: Ю. Е. Демидчик [и др.]. – Минск, 2014. – С. 167–169.

24. Тумаш, О. Л. Основные причины смерти ВИЧ-инфицированных пациентов в Гомельской области / О. Л. Тумаш, С. И. Жаворонок, В. В. Кармазин // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 23-й итог. науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 13-14 нояб. 2014 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызилов [и др.]. – Гомель, 2014. – Т. 4. – С. 105–109.

25. Тумаш, О. Л. Клинико-диагностическое значение уровня sFas/Apo-1(CD95) и sFasL при ВИЧ-инфекции / О. Л. Тумаш, Н. В. Москалева, Е. И. Козорез // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 25-летию основания УО "Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, 5-6 нояб. 2015г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; ред. А. Н. Лызилов. – Гомель, 2015. – С. 1003–1005.

Тезисы докладов

26. Токсоплазмоз головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов Гомельской области Республики Беларусь / О. Л. Тумаш, Е. И. Козорез, С. В. Жаворонок, Н. В. Москалёва, В. М. Мицура // Актуальные вопросы медицинской биологии и паразитологии : материалы юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 200-летию каф. биологии им. Е. Н. Павловского, Санкт-Петербург, 26-27 марта 2009 г. / Гл. Воен.-мед. упр. М-ва обороны Рос. Федерации [и др.]. – СПб., 2009. – С. 97–98.

27. Тумаш, О. Л. Определение растворимого Fas/Apo (CD95)- антигена в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных больных / О. Л. Тумаш, Н. В. Москалёва // Актуальные вопросы инфекционной патологии – 2011 : материалы науч. конф. молодых ученых с междунар. участием, Санкт-Петербург, 3-4 февр. 2011г. / С.-Петербург. гос. мед. ун-т им. И. П. Павлова ; редкол.: Т.В. Беляева [и др.]. – СПб., 2011. – С. 71.

28. Москалёва, Н. В. Прогностическая значимость растворимого Fas-антигена в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных больных / Н. В. Москалёва, О. Л. Тумаш, О. А. Теслова // Современные аспекты медицины и фармации – 2011 : тез. докл. Всеукр. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием, Запорожье, 12–13 мая 2011 г. / Запорож. гос. мед. ун-т ; редкол.: Ю.М. Колесник [и др.]. – Запорожье, 2011. – Т. 24, № 2. – С. 44.

29. Структура оппортунистических заболеваний и их исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов в Республике Беларусь в современных условиях / С.В. Жаворонок, О.Л. Тумаш, // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 57.

Патент на изобретение

30. Способ определения необходимости назначения антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции: пат.19940 Респ. Беларусь, МПК G 01 N 33/50 / С.В. Жаворонок, Н.В. Москалева, О.Л. Тумаш, О.А. Теслова, В.В. Кармазин; заявитель Белорус. гос. мед. ун-т. – № а 20120924; заявл. 14.06.12; опубл. 28.02.14 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2016. – №2. – С. 114.

Инструкции по применению

31. Клинические стандарты (протоколы) проведения антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. Диагностика, лечение и профилактика оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом взрослых и подростков / И. А. Карпов, В. С. Ильенкова, А. И. Василенко, О. Л. Тумаш. – Минск : Белсэнс, 2005. – 130 с.

32. Выявление растворимого Fas/Apo-1(CD95)-антигена в сыворотке крови как дополнительного критерия формирования группы ВИЧ-инфицированных пациентов, нуждающихся в антиретровирусной терапии : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 16.02.2012 / Белорус. гос. мед. ун-т ; сост. С. В. Жаворонок, Н. В. Москалёва, О. Л. Тумаш, О. А. Теслова, В. В. Кармазин. – Минск, 2012. – 7 с.



РЭЗІЮМЭ

Тумаш Аксана Леанідаўна

Заканамернасці і клінічнае значэнне антыгена Fas / Аро-1 (CD95) і яго растваральнай формы пры ВІЧ-інфекцыі

Ключавыя словы: ВІЧ-інфекцыя, аспартуністычныя інфекцыі, Fas / Аро-1 (CD95) -антыген, Т-клетачны імунітэт.

Мэта даследавання: удасканаліць прагнастычныя крытэрыі рызыкі ўзнікнення СНІД-маркерных захворванняў, імуналагічныя параметры для старту антырэтравіруснай тэрапіі ў залежнасці ад узроўню CD4+ лімфацытаў і паказчыкаў Fas-апасродкаванага апаптозу Т-лімфацытаў у ВІЧ-інфіцыраваных пацыентаў.

Метады даследавання: клінічны, бактэрыялагічны, імунаферментны, малекулярна-біялагічны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Устаноўлена клініка-прагнастычнае значэнне экспрэсіі антыгена Fas / Аро-1 (CD95) на CD4+ і CD8+ Т-лімфацытах і яго растваральнай формы sFas / Аро-1 (CD95) у сываратцы крыві ў пацыентаў з ВІЧ-інфекцыяй пры натуральным цяжэнні і на фоне антырэтравіруснай тэрапіі. Устаноўлены асноўныя рэгіянальныя асаблівасці і парогавыя ўзроўні ўзнікнення СНІД-маркерных захворванняў у ВІЧ-інфіцыраваных пацыентаў. Выяўлены ўплыў зыходнага ўзроўню віруснай нагрузкі і CD4+ лімфацытаў на пяцігадовую выжывальнасць пацыентаў з ВІЧ-інфекцыяй, якія атрымліваюць антырэтравірусную тэрапію. Даказана зніжэнне кумулятыўнай долі выжывальнасці пацыентаў пры ўзнікненні ВІЧ-асацыяванага туберкулёзу. Вызначаны аптымальны ўзровень CD4+ лімфацытаў для старту антырэтравіруснай тэрапіі пры ВІЧ-інфекцыі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: распрацаваны і ўкаранены ў практычную ахову здароўя інструкцыі па ўжыванні «Клінічныя стандарты (пратаколы) правядзення антырэтравіруснай тэрапіі ВІЧ-інфекцыі. Дыягностыка, лячэнне і прафілактыка аспартуністычных захворванняў у ВІЧ-інфіцыраваных і хворых на СНІД дарослых і падлеткаў» і «Выяўленне растваральнага Fas / Аро-1 (CD95) -антыгена ў сываратцы крыві як дадатковага крытэрыя фарміравання групы ВІЧ-інфіцыраваных пацыентаў, якія маюць патрэбу ў антырэтравіруснай тэрапіі».

Вобласць ужывання: інфекцыйныя хваробы.

РЕЗЮМЕ

Тумаш Оксана Леонидовна

Закономерности и клиническое значение антигена Fas/Apo-1 (CD95) и его растворимой формы при ВИЧ-инфекции

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, оппортунистические инфекции, Fas/Apo-1 (CD95)-антиген, Т-клеточный иммунитет.

Цель исследования: усовершенствовать прогностические критерии риска возникновения СПИД-маркерных заболеваний, иммунологические показания для старта антиретровирусной терапии с учетом уровня CD4+ лимфоцитов и показателей Fas-апоптоза Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Методы исследования: клинический, бактериологический, иммуноферментный, молекулярно-биологический, статистический.

Полученные результаты и их новизна. Установлено клинико-прогностическое значение экспрессии антигена Fas/Apo-1 (CD95) на CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитах и его растворимой формы sFas/Apo-1 (CD95) в сыворотке крови у пациентов с ВИЧ-инфекцией при естественном течении и на фоне антиретровирусной терапии. Установлены основные региональные особенности и пороговые уровни возникновения СПИД-маркерных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов. Выявлено влияние исходного уровня вирусной нагрузки и CD4+ лимфоцитов на пятилетнюю выживаемость пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию. Доказано снижение кумулятивной доли выживаемости пациентов при возникновении ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. Определен оптимальный уровень CD4+ лимфоцитов для старта антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции.

Рекомендации по использованию: разработаны и внедрены в практическое здравоохранение инструкции по применению «Клинические стандарты (протоколы) проведения антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. Диагностика, лечение и профилактика оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом взрослых и подростков» и «Выявление растворимого Fas/Apo-1(CD95)-антигена в сыворотке крови как дополнительного критерия формирования группы ВИЧ-инфицированных пациентов, нуждающихся в антиретровирусной терапии».

Область применения: инфекционные болезни.

SUMMARY

Tumash Oksana

Patterns and clinical significance of Fas / Apo-1 antigen (CD95) and its soluble form in HIV infection

Key words: HIV infection, opportunistic infections, Fas/Apo-1 (CD95) antigen, T-cell immunity.

Objective of investigation: to improve the prognostic criteria of the risk of AIDS-marker diseases, the immunological parameters for starting antiretroviral therapy depending on the level of CD4 lymphocytes and Fas-apoptosis indicators of T cells in HIV-infected patients.

Methods of investigation: clinical, bacteriological, immunological, molecular biological and statistical.

Results and their novelty: There was established clinical prognostic value of Fas/Apo-1 (CD95) expression on the CD4+ and CD8+ T lymphocytes and its soluble form sFas/Apo-1 (CD 95) in HIV-infected patients' serum in case of natural course and antiretroviral therapy. There were established the basic regional features and threshold levels of AIDS-marker diseases occurring in HIV-infected patients. There was revealed the influence of the initial level of viral load and CD4+ lymphocytes on the five-year survival rate of patients with HIV infection receiving antiretroviral therapy. There was proved the reduction of the cumulative proportion of patients' survival in case of HIV-associated tuberculosis. There was determined the optimal level of CD4+ lymphocytes to start antiretroviral therapy in HIV infection.

Recommendations for appliance: There were developed and implemented into practical health care the application instructions "Clinical standards (protocols) of antiretroviral therapy of HIV infection. Diagnostics, treatment and prevention of opportunistic infections in HIV-infected and AIDS patients, adults and adolescents" and "Detection of soluble Fas/Apo-1(CD95) antigen in blood serum as an additional criterion for forming the group of HIV-infected patients in need of antiretroviral therapy."

Application area: infectious diseases.

Научное издание

ТУМАШ Оксана Леонидовна

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
АНТИГЕНА FAS/APO-1 (CD95) И ЕГО РАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ
ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 24.02.2017 г. Формат 60x84¹/₁₆.
Бумага офсетная. Гарнитура Таймс. Цифровая печать.
Усл. печ. л. 1,39. Тираж 75 экз. Зак. № 720.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий
№ 2/104 от 01.04.2014.

Типография УО «БелГУТ», ул. Кирова, 34, 246653, Гомель