Пат. 93780 Україна, (51) МПК (2006.01) G01N33/53. Спосіб оцінки ступеня ризику розвитку асоційованої патології у ВІЛ-інфікованих осіб / Чемич М. Д., Піддубна А. І. (Україна); заявник і патентовласник Сумський державний ун-т. – № u201405640; заявл. 26.05.2014; опубл. 10.10.2014, бюл. № 19.

МПК G01N33/53

A61B5/00

C12Q1/68

Спосіб оцінки ступеню ризику розвитку асоційованої патології у ВІЛ-інфікованих осіб

Корисна модель відноситься до галузі медицини, зокрема до інфекційних хвороб, і може бути використана для прогнозування ризику розвитку асоційованої патології та перебігу захворювання у хворих з ВІЛ-інфекцією/ СНІДом.

Відомий спосіб прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції з використанням анамнестичних відомостей пацієнта, клінічних проявів, показника кількості CD4+ Т-лімфоцитів та визначенням типів кріоглобулінемії [1]. Дана корисна модель надає можливість адекватно оцінити ефективність проведення антиретровірусної терапії і підвищити діагностичну точність, однак має обмежені можливості щодо прогнозування наслідків захворювання, яке у цьому випадку засноване на удосконаленні способу діагностики стадійності недуги.

Відомий спосіб прогнозування перебігу розвитку СНІДу в дітей [2]. Згідно цього способу, ймовірність розвитку СНІДу засновується на дослідженні сироватки крові із визначенням у ній внутрішньоклітинної продукції цитокінів, а саме інтерферону гама (INF-γ), інтерлейкіну 2 (IL-2) та фактору некрозу пухлин альфа (TNF-α) CD3+, CD4+ лімфоцитами методом проточної цитометрії. Але слід мати на увазі, що спосіб може бути використаний тільки для прогнозування розвитку термінальної стадії ВІЛ-інфекції, та не може свідчити про можливість визначення ВІЛ-асоційованої

патології у хворих з імунодефіцитом. Також наявність анатомо-фізіологічних особливостей функціонування імунної системи у дітей обмежує застосування вищезазначеного способу у дорослих.

Найбільш близьким до запропонованого способу є спосіб прогнозування сприйнятливості до ВІЛ-інфекції і розвитку СНІДу шляхом визначення поліморфізму промотору гену інтерлейкіну 10 (IL-10) у -592 положенні [3], який включає визначення носійства алельних варіантів гену IL-10. ВІЛ-інфіковані особи, які є носіями гетерозиготних або гомозиготних за основним алелем варіантів мають більшу ймовірність швидкого прогресування недуги, особливо понад 5 років після сероконверсії.

Запропонований спосіб визначення прогресування захворювання в осіб, інфікованих ВІЛ, має змогу допомогти при виборі тактики лікування пацієнтів, проте має низку недоліків. По-перше, не зазначається конкретна діагностична цінність визначеного параметру при прогнозуванні перебігу інфекції, що значно обмежує його використання у лікарській практичній діяльності. По-друге, запропоновано враховувати лише один поліморфізм, проте чимало авторів наголошують на одночасному визначенні декількох мутацій [4 - 6]. Також автори не враховують зміни рівню цитокіну в організмі ВІЛ-інфікованого, хоча є повідомлення про вплив поодиноких поліморфізмів генів цитокінів на концентрацію кінцевого білкового продукту [7, 8]. У вищезазначеному способі не пропонується брати до уваги показник абсолютної кількості CD4+ Т-лімфоцитів, який за рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я визнаний найбільш впливовим прогностичним параметром розвитку ВІЛ-асоційованої патології [9].

В основу корисної моделі поставлено завдання удосконалення способу оцінки ступеню ризику розвитку асоційованої патології у ВІЛ-інфікованих осіб шляхом сукупного визначення сироваткових рівнів цитокінів, поліморфізму їх генів та абсолютної кількості імунокомпетентних клітин з розрахунком прогностичних коефіцієнтів (ПК) і ступеню вірогідності безпомилкового прогнозу (СВБП).

Поставлене завдання вирішується тим, що визначається сироватковий вміст інтерлейкіну 10 та поліморфізм його гену (-592C/A), крім того додатково визначають сироватковий рівень фактору некрозу пухлин альфа, поліморфізм його гену (-308G/A) та абсолютна кількість CD4+ Т-лімфоцитів, і за цими визначеними імуногенетичними параметрами, зведеними в таблицю шляхом альтернативного послідовного аналізу Вальда, здійснюють розрахунок сумарних прогностичних коефіцієнтів (ПК) і ступеню вірогідності безпомилкового прогнозу.

Сукупне використання імунологічних і генетичних маркерів у якості прогностичних критеріїв появи патологічних станів, які асоційовані з ВІЛ-інфекцією, зумовлює покращення ефективності та результативності спостереження пацієнтів з ВІЛ/СНІДом, внаслідок своєчасної оцінки ступеню ризику розвитку опортуністичних інфекцій.

Спосіб здійснюють наступним чином: зразок венозної крові забирають натще, одразу здійснюється центрифугування, визначають сироваткову концентрацію цитокінів IL-10 та TNF-α за стандартною методикою імуноферментного аналізу. Для визначення поліморфізмів генів цитокінів виділяють ДНК з лейкоцитів периферичної крові і проводять визначення носійства поліморфних локусів методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Визначення абсолютної кількості CD4+ Т-лімфоцитів визначають методом проточної цитофлуориметрії. Підсумовують сумарні ПК для певного патологічного стану за складеною діагностичною таблицею з показниками імуногенетичних параметрів: носійство поліморфних локусів гену IL-10 у положенні -592, TNF-α у положенні -308; рівні відповідних цитокінів у сироватці крові; абсолютна кількість CD4+ Т-лімфоцитів в 1 мкл крові (табл. 1).

При досягненні сумарного значення ПК порогу ±9 умовних балів, результати, які прогнозуються, будуть реалізовані в окремої особи з вірогідністю 90 %; ±12,8 балів відповідають вірогідності 95 %; ±19,8 – 99 % відповідно. Значення ПК може бути як позитивною, так і негативною

величиною. Відповідно до цього показник зі знаком "-" зазначає несприятливу модуляцію параметру з певним патологічним станом, а знак "+" – його протекторне значення.

Якщо у ВІЛ-інфікованих осіб, носіїв різних генотипів генів цитокінів, рівень інтерлейкіну 10 становить ≥10,0 пг/мл, рівень фактору некрозу пухлин альфа ≥1,0 пг/мл, а абсолютна кількість CD4+ Т-лімфоцитів ≤200 клітин/мкл з вірогідністю >90 % прогнозують появу тяжких уражень ЦНС, легеневого і позалегеневого туберкульозу, герпесвірусних інфекцій.

Таблиця 1

Діагностична таблиця розрахунку оцінки ступеню ризику розвитку ВІЛ-асоційованої патології

Показник	Легеневий туберкульоз	Поза-легеневий туберкульоз	Кандидозна інфекція	Герпесвірусні інфекції	Тяжкі ураження ЦНС
IL-10 C/C	+4,50	+0,73	-0,30	-2,85	-0,95
IL-10 C/A	-4,91	-1,05	-1,20	+4,34	+1,79
IL-10 A/A	+1,34	-0,56	+5,34	+4,28	-0,69
TNF-α G/G	-2,60	-1,84	-0,16	+3,10	+3,10
TNF-α G/A	+7,20	+4,20	+0,28	-4,16	-4,16
IL-10 ≥10,0 пг/мл	-1,17	-3,18	-1,70	-3,00	-3,00
IL-10 <10,0 пг/мл	+0,49	+2,0	+0,88	+2,33	+2,33
TNF-α ≥1,0 пг/мл	-3,25	-1,53	-1,35	-0,91	-5,55
TNF-α <1,0 пг/мл	+5,43	+1,89	+1,53	+1,29	+6,40
CD4+ >200 кл/мкл	+5,56	+10,09	+1,03	+1,29	+3,34
CD4+ ≤200 кл/мкл	-3,19	-3,72	-1,29	-0,91	-1,92

Суть способу оцінки ступеню ризику розвитку асоційованої патології у ВІЛ-інфікованих осіб пояснюється наступними прикладами.

Приклад 1. Хворий В., 34 роки, мешканець м. Суми. ВІЛ-позитивний статус відомий протягом 2 років. Ймовірний шлях інфікування – парентеральний. Обстежений на ВІЛ-інфекцію за клінічними показаннями (код 113). ВААРТ не отримує.

Крім загальноприйнятих та передбачених протоколом обстежень проводилося визначення вмісту IL-10 і TNF-α у сироватці крові методом ІФА, встановлення носійста генотипу гену IL-10 у -592 положенні і TNF-α -308 положенні методом PCR-RLFP, абсолютної кількості CD4+ Т-лімфоцитів в 1 мкл крові методом проточної цитофлуориметрії. Отримано результати: IL-10 – 19,79 пг/мл, TNF-α – 2,96 пг/мл; хворий є носієм гетерозиготного генотипу C/A гену IL-10 і гомозиготного G/G варіанту гену TNF-α; CD4+ Т-лімфоцити – 182 клітин/мкл.

При застосуванні запропонованого способу оцінки ризику розвитку асоційованої патології у ВІЛ-інфікованих осіб у даному випадку було встановлено, що у хворого легеневий тубезкульоз може розвинутися з вірогідністю понад 95 %, туберкульоз позалегеневих локалізацій – понад 90 %. Сукупна оцінка імуногенетичних ознак засвідчила про ризик розвитку інфекції, викликаної грибами роду Candida та органічних уражень ЦНС, проте ймовірність вищезазначених патологічних станів розцінена системою як менша за 90 % (табл. 2).

Таблиця 2

Оцінка ступеню ризику розвитку ВІЛ-асоційованої патології у хворого В.

Показники пацієнта	Легеневий туберкульоз	Поза-легеневий туберкульоз	Кандидозна інфекція	Герпесвірусні інфекції	Тяжкі ураження ЦНС
IL-10 C/A	-4,91	-1,05	-1,20	+4,34	+1,79
TNF-α G/G	-2,60	-1,84	-0,16	+3,10	+3,10
IL-10 ≥10,0 пг/мл	-1,17	-3,18	-1,70	-3,00	-3,00
TNF-α ≥1,0 пг/мл	-3,25	-1,53	-1,35	-0,91	-5,55
CD4+ ≤200 кл/мкл	-3,19	-3,72	-1,29	-0,91	-1,92
Сумарний ПК	-15,12	-11,32	-5,70	+2,62	-5,58
СВБП	>95 %	>90 %	<90 %	<90 %	<90 %

Пацієнт через 8 місяців звернувся в клініку зі скаргами на головний біль, загальну слабкість, підвищення температури тіла до 37,8 ^{0}C, покашлювання.

При госпіталізації стан хворого тяжкий. Шкіра бліда. На слизовій язика, задньої стінки глотки білі нашарування. Над легенями жорстке дихання, хрипів немає. ЧД 20 за хв. Тони серця послабленої гучності, ритмічні, ЧСС 79 за хв., АТ 100/70 мм рт. ст. Живіт м'який, не болючий, печінка виступає із-під краю реберної дуги на 2 см, край заокруглений. Ригідність потиличних м'язів 3 см, симптом Керніга справа – 160^0, зліва – 140^0.

Було встановлено діагноз: ВІЛ-інфекція, IV клінічна стадія. Туберкульозний менінгіт? Орофарингеальний кандидоз. Набутий хронічний латентний токсоплазмоз. Хронічний вірусний гепатит С, мінімальної активності.

Хворий консультований фтизіатром, який підтвердив діагноз туберкульозу.

Для подальшого лікування переведений у тубстаціонар з діагнозом: ВІЛ-інфекція, IV клінічна стадія. Вперше діагностований туберкульоз, нижньої частки правої легені, (інфільтративний). Позалегеневий туберкульоз (серозний менінгіт). Орофарингеальний кандидоз. Набутий хронічний латентний токсоплазмоз. Хронічний вірусний гепатит С, мінімальної активності.

Отже, при зіставленні даних, отриманих при використанні запропонованого способу оцінки ризику розвитку ВІЛ-асоційованої патології та клінічному обстеженні хворого, ми зафіксували збіг остаточних результатів щодо розвитку туберкульозу легеневої і позалегеневої локалізації.

Приклад 2. Хвора Л., 27 років, мешканка м. Суми. ВІЛ-позитивний статус відомий протягом 6 років. Ймовірний шлях інфікування – парентеральний (обстежена як споживач ін'єкційних наркотиків, код 102). ВААРТ не отримує.

Крім загальноприйнятих та передбачених протоколом обстежень проводилося визначення вмісту IL-10 і TNF-α у сироватці крові методом ІФА, встановлення носійста генотипу гену IL-10 у -592 положенні і TNF-α -

308 положенні методом PCR-RLFP; абсолютної кількості CD4+ Т-лімфоцитів в 1 мкл крові методом проточної цитофлуориметрії. Отримано результати: IL-10 – 1,42 пг/мл, TNF-α – 0,63 пг/мл; пацієнтка є носієм гомозиготного генотипу С/С гену IL-10 і гетерозиготного G/A варіанту гену TNF-α; CD4+ Т-лімфоцити – 199 клітин/мкл.

При застосуванні способу оцінки ризику асоційованої патології у ВІЛ-інфікованих осіб визначений протекторний вплив збігу імуногенетичних показників хворої щодо розвитку легеневого туберкульозу з вірогідністю понад 95 %. Зафіксовано асоціацію параметрів пацієнтки з ризиком появи клінічних проявів герпесвірусних інфекцій, проте з ймовірністю меншою за 90 % (табл. 3).

Таблиця 3

Оцінка ступеню ризику розвитку ВІЛ-асоційованої патології у хворої Л.

Показники пацієнта	Легеневий туберкульоз	Поза-легеневий туберкульоз	Кандидозна інфекція	Герпесвірусні інфекції	Тяжкі ураження ЦНС
IL-10 C/C	+4,50	+0,73	-0,30	-2,85	-0,95
TNF-α G/A	+7,20	+4,20	+0,28	-4,16	-4,16
IL-10 <10,0 пг/мл	+0,49	+2,00	+0,88	+2,33	+2,33
TNF-α <1,0 пг/мл	+5,43	+1,89	+1,53	+1,29	+6,40
CD4+ ≤200 кл/мкл	-3,19	-3,72	-1,29	-0,91	-1,92
Сумарний ПК	+14,43	+5,10	+1,10	-4,30	+1,70
СВБП	>95 %	<90 %	<90 %	<90 %	<90 %

Хвора через 2 роки звернулася в клініку зі скаргами на підвищення температури тіла до 37,5 ^{0}С, трясовицю, біль у грудній клітці.

При госпіталізації стан хворої середнього ступеня тяжкості. Шкіра блідо-рожева, волога. Над легенями жорстке дихання, сухі хрипи у нижніх відділах справа. ЧД 21 за хв. Тони серця ясні, ритмічні, ЧСС 76 за хв., АТ 115/70 мм рт. ст. Живіт м’який, не болючий, печінка виступає із-під краю реберної дуги на 1,5 см, край заокруглений.

Після проведення комплексного клініко-лабораторного обстеження встановлено діагноз: ВІЛ-інфекція, III клінічна стадія. Позагоспітальна правобічна середньочасткова пневмонія. Клінічна група III. ДН 0-I ст. Хронічний вірусний гепатит С, мінімальної активності. Вторинна залізодефіцитна анемія II ст. Метаболічна міокардіопатія, СН I, ФК II.

Як бачимо, при зіставленні даних, отриманих при використанні способу оцінки ризику розвитку ВІЛ-асоційованої патології та клінічному обстеженні хворої, ми встановили збіг кінцевих результатів протекторного впливу комбінації імуногенетичних параметрів у даної пацієнтки щодо розвитку туберкульозу протягом 2-х років.

З метою складання діагностичної таблиці з використанням імуногенетичних параметрів у якості прогностичних критеріїв ризику розвитку ВІЛ-асоційованої патології обстежено 78 ВІЛ-інфікованих осіб серед яких було 53 (67,9 %) чоловіків та 25 (32,1 %) жінок у віці (33,35±0,76) року. ВІЛ-інфіковані з I клінічною стадією недуги склали 6,4 % (5 осіб), з II – 3,9 % (3), з III – 39,7 % (31), з IV – 50,0 % (39). У пацієнтів були визначені: належність до носійства алельних варіантів генів IL-10 (-592C/A), TNF-α (-308G/A) методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини фрагментів рестрикції; рівні IL-10 і TNF-α у сироватці крові методом імуноферментного аналізу; кількість CD4+ Т-лімфоцитів в 1 мкл крові методом проточної цитофлуориметрії.

Застосований альтернативний послідовний аналіз Вальда, який дозволяє при проведенні безперервної діагностичної процедури підсумовувати окремі ПК і при досягненні порогової величини з певною долею вірогідності стверджувати про ймовірний характер перебігу захворювання в окремої особи [10].

Безпосередньо розрахунок прогностичного значення імуногенетичних параметрів здійснювався шляхом послідовного алгебраїчного підсумовування значень ПК, які визначали за формулою:

$$ПК = 10 * \lg (A : B),$$

де А – відсоток осіб групи І, у яких відсутня певна діагностична ознака, В – відсоток осіб групи ІІ, які мають певну діагностичну ознаку.

Як бачимо з таблиці 4, для хворих з ВІЛ-інфекцією, у яких діагностовано туберкульоз легеневої локалізації, характерно домінування С/А генотипу IL-10 (ПК=-2,76) і G/G TNF-α (ПК=-1,30) у порівнянні з особами без клінічних проявів інфікування мікобактеріями.

Таблиця 4

Шкала визначення ризику легеневих форм туберкульозу у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією

Прогностична ознака	Характеристика ознаки	А (n=55)		В (n=12)		ПК
		абс.	(%)	абс.	(%)	
IL-10 C/C	генотип (+)	32	58,18	4	33,33	+2,42
	генотип (-)	23	41,82	8	66,67	-2,03
IL-10 C/A	генотип (+)	17	30,91	7	58,33	-2,76
	генотип (-)	38	69,09	5	41,67	+2,20
IL-10 A/A	генотип (+)	6	10,91	1	8,33	+1,17
	генотип (-)	49	89,09	11	91,67	-0,12
TNF-α G/G	генотип (+)	34	61,82	10	83,33	-1,30
	генотип (-)	21	38,18	2	16,67	+3,60
TNF-α G/A	генотип (+)	21	38,18	2	16,67	+3,60
	генотип (-)	34	61,82	10	83,33	-1,30
IL-10	≥10,0 пг/мл	14	25,45	4	33,33	-1,17
	<10,0 пг/мл	41	74,55	8	66,67	+0,49
TNF-α	≥1,0 пг/мл	23	41,82	10	88,33	-3,25
	<1,0 пг/мл	32	58,18	2	16,67	+5,43
CD4+	>200 клітин/мкл	33	60,00	2	16,67	+5,56
	≤200 клітин/мкл	22	40,00	10	83,33	-3,19

Примітка. А – ВІЛ-інфіковані особи без туберкульозу; В – ВІЛ-інфіковані особи з легеневим туберкульозом (ПК розраховувався з використанням альтернативного послідовного аналізу Вальда).

Так, найбільш несприятливими прогностичними критеріями щодо розвитку легеневих форм сухот можна вважати поєднання у ВІЛ-інфікованої особи таких показників, як носійство гетерозиготного варіанту гену IL-10, гомозиготного за основним алелем варіанту гену TNF-α, сироваткових рівнів

IL-10 і TNF-α ≥10,0 і ≥1,0 пг/мл відповідно, кількості Т-хелперів ≤200 клітин/мкл (сумарний ПК=-15,12, СВБП >95 %).

Прогностичне значення факторів ризику позалегеневих форм сухот у хворих на ВІЛ-інфекцію в цілому аналогічне до модуляторів туберкульозу легень (табл. 5): носійство C/A генотипу IL-10, G/G TNF-α, високі рівні даних цитокінів на фоні вираженої імуносупресії (сумарний ПК=-11,32, СВБП >90 %).

Таблиця 5

Шкала визначення ризику позалегеневих форм туберкульозу у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією

Прогностична ознака	Характеристика ознаки	A (n=55)		B (n=17)		ПК
		абс.	(%)	абс.	(%)	
IL-10 C/C	генотип (+)	32	58,18	9	52,94	+0,41
	генотип (-)	23	41,82	8	47,06	-0,51
IL-10 C/A	генотип (+)	17	30,91	6	35,29	-0,58
	генотип (-)	38	69,09	11	64,71	+0,28
IL-10 A/A	генотип (+)	6	10,91	2	11,76	-0,33
	генотип (-)	49	89,09	15	88,24	+0,04
TNF-α G/G	генотип (+)	34	61,82	13	76,47	-0,92
	генотип (-)	21	38,18	4	23,53	+2,10
TNF-α G/A	генотип (+)	21	38,18	4	23,53	+2,10
	генотип (-)	34	61,82	13	76,47	-0,92
IL-10	≥10,0 пг/мл	14	25,45	9	52,94	-3,18
	<10,0 пг/мл	41	74,55	8	47,06	+2,00
TNF-α	≥1,0 пг/мл	25	45,45	11	64,71	-1,53
	<1,0 пг/мл	30	54,55	6	35,29	+1,89
CD4+	>200 клітин/мкл	33	60,00	0	0,00	+10,09
	≤200 клітин/мкл	22	40,00	17	100,00	-3,72

Примітка. A – ВІЛ-інфіковані особи без туберкульозу; B – ВІЛ-інфіковані особи з позалегеневим туберкульозом (ПК розраховувався з використанням альтернативного послідовного аналізу Вальда).

Проте, якщо носійство мінорного варіанту IL-10 при легеневому туберкульозі має протекторний вплив, то для розвитку позалегеневих форм є несприятливою прогностичною ознакою.

При вивченні ризику розвитку тяжких уражень ЦНС при ВІЛ-інфекції/ СНІДі (табл. 6) встановлено, що достовірними модуляторами зазначеного патологічного процесу є носійство мінорного генотипу гену IL-10, гетерозиготного варіанту TNF-α, високі рівні відповідних цитокінів на фоні вираженого імунодефіциту. Підсумовуючи величини ПК вказаних параметрів, отримуємо значення -15,32, що відповідає >95 % реалізації прогнозу розвитку органічних уражень ЦНС у ВІЛ-інфікованої особи.

Таблиця 6

Шкала визначення ризику тяжких уражень ЦНС
у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією

Прогностична ознака	Характеристика ознаки	A (n=61)		B (n=17)		ПК
		абс.	(%)	абс.	(%)	
IL-10 C/C	генотип (+)	32	52,46	10	58,82	-0,50
	генотип (-)	29	47,54	7	41,18	+0,62
IL-10 C/A	генотип (+)	23	37,70	5	29,41	+1,08
	генотип (-)	38	62,30	12	70,59	-0,54
IL-10 A/A	генотип (+)	6	9,84	2	11,76	-0,77
	генотип (-)	55	90,16	15	88,24	+0,09
TNF-α G/G	генотип (+)	41	67,21	8	47,06	+1,55
	генотип (-)	20	32,79	9	52,94	-2,08
TNF-α G/A	генотип (+)	20	32,79	9	52,94	-2,08
	генотип (-)	41	67,21	8	47,06	+1,55
IL-10	≥10,0 пг/мл	18	29,51	10	58,82	-3,00
	<10,0 пг/мл	43	70,49	7	41,18	+2,33
TNF-α	≥1,0 пг/мл	14	22,95	14	82,35	-5,55
	<1,0 пг/мл	47	77,05	3	17,65	+6,40
CD4+	>200 клітин/мкл	31	50,82	4	23,53	+3,34
	≤200 клітин/мкл	30	49,18	13	76,47	-1,92

Примітка. A – ВІЛ-інфіковані особи без тяжких уражень ЦНС; B – ВІЛ-інфіковані особи з тяжкими ураженнями ЦНС (ПК розраховувався з використанням альтернативного послідовного аналізу Вальда).

При дослідженні прогностичного впливу імуногенетичних факторів при кандидозній інфекції (табл. 7) привертає увагу показник ПК носійства мінорного генотипу A/A гену IL-10, який досяг +4,50 умовних бали та перевищив значення усіх інших параметрів, що не спостерігається при будь-

якому іншому патологічному стані. Отже, можна говорити про стійку протекторну асоціацію даного генотипу з інфікуванням грибами роду Candida. Проте необхідно відмітити, що сумарне значення ПК при сполученні найнесприятливіших щодо кандидозної інфекції ознак відповідає значенню -5,70, що відповідає реалізації прогнозу менше ніж у 90 % випадків.

Таблиця 7

Шкала визначення ризику кандидозної інфекції
у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією

Прогностична ознака	Характеристика ознаки	A (n=29)		B (n=49)		ПК
		абс.	(%)	абс.	(%)	
IL-10 C/C	генотип (+)	15	51,72	27	55,1	-0,27
	генотип (-)	14	48,28	22	44,9	+0,32
IL-10 C/A	генотип (+)	9	31,03	19	38,78	-0,97
	генотип (-)	20	68,97	30	61,22	+0,52
IL-10 A/A	генотип (+)	5	17,24	3	6,12	+4,50
	генотип (-)	24	82,76	46	93,88	-0,55
TNF-α G/G	генотип (+)	18	62,07	31	63,27	-0,08
	генотип (-)	11	37,93	18	36,73	+0,14
TNF-α G/A	генотип (+)	11	37,93	18	36,73	+0,14
	генотип (-)	18	62,07	31	63,27	-0,08
IL-10	≥10,0 пг/мл	8	27,59	20	40,82	-1,70
	<10,0 пг/мл	21	72,41	29	59,18	+0,88
TNF-α	≥1,0 пг/мл	13	44,83	30	61,22	-1,35
	<1,0 пг/мл	16	55,17	19	38,78	+1,53
CD4+	>200 клітин/мкл	18	62,07	24	48,98	+1,03
	≤200 клітин/мкл	11	37,93	25	51,02	-1,29

Примітка. A – ВІЛ-інфіковані особи без кандидозної інфекції; B – ВІЛ-інфіковані особи з кандидозною інфекцією (ПК розраховувався з використанням альтернативного послідовного аналізу Вальда).

Як відображено у таблиці 8, серед ВІЛ-інфікованих з клінічними проявами герпервірусних інфекцій переважають гомозиготи за основним алелем гену IL-10 (ПК=-1,57) і носії гетерозиготного варіанту TNF-α (ПК=-2,08). Поєднання вищезазначених генотипів з високим рівнем продукції цитокінів і низькими значеннями CD4+ клітин формує значення сумарного

ПК у -10,26 умовних балів, що відповідає реалізації прогнозу захворювання у >90 % випадків.

Таблиця 8

Шкала визначення ризику герпесвірусних інфекцій
у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією

Прогностична ознака	Характеристика ознаки	A (n=61)		B (n=17)		ПК
		абс.	(%)	абс.	(%)	
IL-10 C/C	генотип (+)	30	49,18	12	70,59	-1,57
	генотип (-)	31	50,82	5	29,41	+2,38
IL-10 C/A	генотип (+)	24	39,34	4	23,53	+2,23
	генотип (-)	37	60,66	13	76,47	-1,01
IL-10 A/A	генотип (+)	7	11,48	1	5,88	+2,91
	генотип (-)	54	88,52	16	94,12	-0,27
TNF-α G/G	генотип (+)	41	67,21	8	47,06	+1,55
	генотип (-)	20	32,79	9	52,94	-2,08
TNF-α G/A	генотип (+)	20	32,79	9	52,94	-2,08
	генотип (-)	41	67,21	8	47,06	+1,55
IL-10	≥10,0 пг/мл	18	29,51	10	58,82	-3,00
	<10,0 пг/мл	43	70,49	7	41,18	+2,33
TNF-α	≥1,0 пг/мл	32	52,46	11	64,71	-0,91
	<1,0 пг/мл	29	47,54	6	35,29	+1,29
CD4+	>200 клітин/мкл	29	47,54	6	35,29	+1,29
	≤200 клітин/мкл	32	52,46	11	64,71	-0,91

Примітка. A – ВІЛ-інфіковані особи без герпесвірусних інфекцій; B – ВІЛ-інфіковані особи з герпесвірусними інфекціями (ПК розраховувався з використанням альтернативного послідовного аналізу Вальда).

Для випробовування запропонованого способу перед впровадженням у практику інтерніста інфекційного профілю були відібрані медичні карти 15 стаціонарних хворих з різними імуногенетичними показниками. У ВІЛ-інфікованих осіб, носіїв різних генних варіантів генів цитокінів, при рівнях IL-10 ≥10,0 пг/мл, TNF-α ≥1,0 пг/мл, абсолютній кількісті CD4+ Т-лімфоцитів ≤200 клітин/мкл у 86,66 % хворих спостерігали появу тяжких уражень ЦНС, легеневого і позалегеневого туберкульозу, герпесвірусних інфекцій протягом

2 років проспективного спостереження, що співпадає з розрахунком ризику розвитку ВІЛ-асоційованої патології вищезазначеним способом.

Отже, удосконалений спосіб оцінки ступеню ризику розвитку ВІЛ-ассоційованої патології з врахуванням індивідуальних змін імуногенетичних параметрів індивідууму забезпечує високу діагностичну точність прогнозування небажаних наслідків і може бути запропонований для використання у клінічній практиці при визначенні ризику опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих осіб.

ЛІТЕРАТУРА

1. Патент UA, 75380 U, кл. A61B 10/00, опубл. 26.11.2012.
2. Патент UA, 36669 U, кл. A61B 5/00, опубл. 10.11.2008.
3. WO/2000/061811A3, кл. C12Q1/68, C12Q1/70, опубл. 19.10.2000.
4. Cytokine SNPs: Comparison of allele frequencies by race and implications for future studies / A. L. Van Dyke, M. L. Cote, A. S. Wenzlaff (et al.) // Cytokine. – 2009. – Vol. 46, №2. – P. 236-244.
5. Role of chemokine and cytokine polymorphisms in the progression of HIV-1 disease / S. D. Mahajan, A. Agosto-Mojica, R. Aalinkeel (et al.) // Biochem Biophys Res Commun. – 2010. – Vol. 396, №2. – P. 348-352.
6. Chatterjee A. Association of IL-4 589 C/T promoter and IL-4RalphaI50V receptor polymorphism with susceptibility to HIV-1 infection in North Indians / A. Chatterjee, A. Rathore, T. N. Dhole // Med Virol. – 2009. – Vol. 81, №6. – P. 959-965.
7. Frequencies of IL10 SNP genotypes by multiplex PCR-SSP and their association with viral load and CD4 counts in HIV-1-infected Thais / D. Kingkeow, J. M. McNicholl, N. Maneekarn (et al.) // Allergy Immunol. – 2011. – Vol. 29, №1. – P. 94-101.
8. Identification of three immunologic correlates for HIV type 1 pathogenesis in youth / W. Song, Y. Li, C. M. Wilson (et al.) // AIDS Res Hum Retroviruses. – 2011. – Vol. 27, №6. – P. 639-646.

9. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків. Затверджено наказом МОЗ України №551 від 12.07.2010 р.
10. Вальд А. Последовательный анализ / Вальд А. – М.: Физматлит, 1980. – 328 с.

Заявник:

Ректор Сумського державного університету А. В. Васильєв