

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ**

КУШНЄРОВА ОЛЕНА АНАТОЛІЇВНА

УДК 616.98:578.825: [616.98:578.828ВІЛ]-036-092

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ
ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2021

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Дніпровському державному медичному університеті (до 16.03.2021 р. Державний заклад «Дніпропетровська медична академія») Міністерства охорони здоров'я України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор,
Шостакович-Корецька Людмила Романівна,
Дніпровський державний медичний університет МОЗ
України, професор кафедри інфекційних хвороб

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Ходак Лариса Анатоліївна, Харківська медична
академія післядипломної освіти МОЗ України,
завідувачка кафедри дитячих інфекційних хвороб;

доктор медичних наук, професор
Юрко Катерина Володимирівна, Харківський
національний медичний університет МОЗ України,
завідувачка кафедри інфекційних хвороб.

Захист дисертації відбудеться «_12_» __травня_____ 2021 р. об __11__
годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.64.609.05 при Харківській
медичній академії післядипломної освіти МОЗ України за адресою: 61176, м.
Харків, вул. Амосова, 58.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України за адресою: 61176, м. Харків, вул.
Амосова, 58.

Автореферат розісланий «_9_» __квітня_____ 2021 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д.64.609.05,
кандидат медичних наук, доцент

Т. І. Навет

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. З 1983 року і по теперішній час проблема ВІЛ інфекції залишається найактуальнішою як у світі в цілому, так і в Україні зокрема. На сьогодні Україна посідає перше місце в Європі за темпами поширення ВІЛ. За інформацією представництва UNAIDS, Україна знаходиться на другому місці у Східній Європі та Центральній Азії за кількістю людей, які живуть з ВІЛ. Згідно з офіційними статистичними даними за період 1987-2020 рр., у країні офіційно зареєстровано 251168 випадків ВІЛ-інфекції серед громадян України (Центр громадського здоров'я МОЗ України, 2020).

Вагоме місце серед опортуністичних інфекцій, які мають несприятливий вплив на перебіг ВІЛ-інфекції, займають герпесвірусні інфекції, зокрема, Епштейна-Барр вірусна інфекція. Актуальність проблеми Епштейна-Барр (ВЕБ) вірусної інфекції у ВІЛ-інфікованих осіб пов'язана насамперед із повсюдним поширенням і високим ступенем ураження збудником, розвитком важких та загрозливих для життя станів у даній категорії пацієнтів. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), близько 97 % ВІЛ позитивних осіб у світі інфіковані вірусом Епштейна-Барр.

Враховуючи вплив ВЕБ-інфекції на імунну систему організму, показано, що наявність у ВІЛ-інфікованих пацієнтів супутньої герпетичної інфекції посилює прояви вторинного імунодефіциту і сприяє прогресуванню ВІЛ-інфекції (N.D. Montgomery, 2019; H. Jácome-Santos, et al., 2020).

ВІЛ-інфіковані люди мають підвищений ризик розвитку злоякісних новоутворень порівняно із загальною популяцією, що може бути пов'язано із вираженою імуносупресією, високою поширеністю ко-інфекцій та інших факторів ризику. Інфекція ВЕБ у ВІЛ-інфікованих осіб може викликати хронічні маніфестні і стерті форми захворювання, що перебігають за типом хронічного моноклеозу (A. Dumoulin, M. Eyer, 2018).

Епідеміологічні та експериментальні дані припускають взаємопідсилюючу етіопатогенетичну роль вірусів ВІЛ і ВЕБ у розвитку В-клітинної неходжкінської лімфоми, Т-клітинної лімфоми, ендемічної лімфоми Беркіта (D. Brandsma, J.E.C. Bromberg, 2018; R. Vangipuram, S.K. Tying, 2019; M.L. Marques-Piubelli, et al., 2020).

Всі ці питання обґрунтовують необхідність з'ясування клініко-патогенетичних особливостей перебігу Епштейна-Барр вірусної інфекції у ВІЛ-інфікованих осіб, в тому числі – дослідження патогенетичних факторів, імунологічного статусу. Особливо важливим є визначення маркерів інфікування ВЕБ ВІЛ позитивних осіб, факторів прогнозування розвитку загрозливих для життя станів, до яких відносяться ВЕБ індуковані лімфоми а також вивчення впливу антиретровірусної терапії на перебіг ВІЛ-інфекції з ко-інфекцією ВЕБ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом трьох комплексних науково-дослідних робіт кафедри інфекційних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»: «Імунохімічні ко-фактори та генетичні предиктори розвитку хвороб,

асоційованих з персистуючими та латентними інфекціями» (2011-2014 рр., № державної реєстрації 0110U0006145); «Імуногенетичні предиктори розвитку хвороб, асоційованих з латентними інфекціями у дорослих та дітей» (2015-2017 рр., № державної реєстрації 0115U001214); «Епігенетичні фактори виникнення хвороб, що асоціюються з персистуючими інфекціями у дітей та дорослих» (2018-2021 рр., № державної реєстрації 0117U004785). Здобувач був співвиконавцем роботи та брав участь в розділі, який присвячений вивченню опортуністичних захворювань при ВІЛ-інфекції.

Мета дослідження – підвищити ефективність діагностики хронічної реактивованої Епштейна-Барр вірусної інфекції та ВЕБ- асоційованих лімфом у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які отримують антиретровірусну терапію, на підставі дослідження клініко-патогенетичних та імунологічних характеристик.

Завдання дослідження:

1. Дослідити епідеміологічні, демографічні та клініко-лабораторні особливості ВЕБ- інфекції у пацієнтів з ВІЛ.

2. Визначити варіанти клініко-лабораторної презентації ВЕБ-асоційованих лімфом та фактори ризику їх розвитку.

3. Проаналізувати характер зв'язків між клінічними патернами, імунологічними та вірусологічними параметрами у хворих з ко-інфекцією ВЕБ та ВІЛ.

4. Оцінити вплив АРТ на вірусологічні та імунологічні показники у хворих з ко-інфекцією ВЕБ та ВІЛ.

5. Визначити найбільш інформативні предиктори несприятливого перебігу хвороби та розробити алгоритми виявлення хронічної реактивованої ВЕБ- інфекції та прогнозування розвитку ВЕБ- асоційованих лімфом у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ та ВЕБ.

Об'єкт дослідження: Епштейна-Барр вірусна інфекція у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Предмет дослідження: серологічні маркери Епштейна-Барр вірусної інфекції, вірусне навантаження ДНК ВЕБ та РНК ВІЛ, імунологічні та клінічні показники, антиретровірусна терапія.

Методи дослідження: епідеміологічні, загальноклінічні, серологічні, інструментальні, молекулярно-біологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в Україні вивчено особливості Епштейна-Барр вірусної інфекції на різних клінічних стадіях ВІЛ-інфекції та оцінено ймовірність негативного впливу ВЕБ на подальший перебіг захворювання, про що свідчить наявність прямого зв'язку між підвищенням кількісного вмісту ДНК ВЕБ та РНК ВІЛ в плазмі крові ($r = 0,28$, $p = 0,038$).

Доповнено наукові дані, що Епштейна-Барр вірусна інфекція у пацієнтів з ВІЛ характеризується: значною кількістю випадків захворювання серед молодих осіб віком до 40 років (61,4 %), домінуванням парентерального шляху зараження ВІЛ (56,1 %); переважною маніфестацією клінічних проявів ВЕБ-інфекції на III та IV стадії ВІЛ (86,0 %).

Уточнено наукові дані щодо позитивного впливу антиретровірусної терапії на перебіг Епштейна-Барр вірусної інфекції у пацієнтів з ВІЛ, що підтверджується достовірним зниженням кількісного вмісту ДНК ВЕБ в сироватці крові ($p < 0,001$); прямою кореляцією зростання рівня гемоглобіну, відносної та абсолютної кількості CD4⁺ лімфоцитів зі сприятливим прогнозом ($p = 0,027$; $p = 0,042$; $p = 0,016$ відповідно) та зворотною кореляцією між зниженням рівня Т-лімфоцитів CD3⁺ і лейкоцитів CD45⁺ за умови відсутності АРТ і розвитком несприятливого перебігу ко-інфекції ($p = 0,050$).

Вперше досліджено негативний вплив реплікації ВЕБ на рівень CD4⁺ та CD3⁺ лімфоцитів, що підтверджується зниженням відносної ($p = 0,003$) та абсолютної ($p = 0,111$) кількості CD4⁺ при підвищенні рівня ДНК ВЕБ в плазмі крові.

Доповнено наукові дані щодо розвитку лімфом на тлі ВІЛ-інфекції. Визначено, що серед пацієнтів з ко-інфекцією ВЕБ та ВІЛ більший ризик розвитку ВЕБ-індукованої лімфоми мають чоловіки ($r = 0,33$, $p = 0,012$); вірогідність розвитку лімфом зростає з появою специфічних сумарних капсидних антитіл VCA IgG до ВЕБ ($r = 0,27$, $p = 0,042$) та з титром антитіл EBNA ВЕБ IgG > 2 ($r = 0,25$, $p = 0,050$); зниженням абсолютних показників лімфоцитів (CD3⁺) ($r = -0,28$, $p = 0,032$), лейкоцитів (CD45⁺) ($r = -0,30$, $p = 0,024$) і CD4⁺ лімфоцитів ($r = -0,26$, $p = 0,049$). Уточнено наукові дані про асоціацію лімфом з ВЕБ інфекцією у пацієнтів з імуносупресією внаслідок ВІЛ, що підтверджується наявністю у всіх хворих високих показників вірусного навантаження ДНК ВЕБ.

Вперше встановлено, що предикторами для виявлення хронічної реактивованої Епштейна-Барр вірусної інфекції у пацієнтів з ВІЛ є такі клінічні прояви, як лімфаденопатія, гепатит; серологічні маркери: антитіла до капсидного антигену і титр антитіл до ядерного антигену ВЕБ, що підтверджується наявністю достовірних (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$) кореляційних зав'язків з означеними факторами.

Вперше розроблений та запропонований алгоритм визначення і оцінки ризику розвитку лімфом у пацієнтів з ко-інфекцією ВЕБ та ВІЛ, з урахуванням демографічних, клінічних, серологічних показників, який має діагностичну ефективність 91,0 %.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено діагностичний алгоритм визначення хронічної реактивованої Епштейна-Барр вірусної інфекції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з урахуванням встановлених клінічних і серологічних предикторів – проявів гепатиту та (або) лімфаденопатії, лімфоми ЦНС, наявності специфічних антитіл Ig G до VCA ВЕБ або антитіл Ig G до EBNA понад 2,1. Алгоритм зручний у використанні та має діагностичну ефективність 66,4-70,9 %.

Розроблено і запропоновано для впровадження в практичну діяльність метод діагностики вірусу Епштейна-Барр, підтверджений державними патентами України на корисну модель (№ 201304598) та внесений до переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (реєстр. № 167/2/15) і представлений в інформаційному листі (Інформаційний лист. Випуск 6 з проблеми «Інфекційні та

паразитарні хвороби». № 259-2013). При проведенні дослідження заявленим способом скорочується час для проведення діагностики та підвищується точність верифікації хвороб, асоційованих з вірусом Епштейна-Барр, у 1,2-1,9 рази.

Розроблений діагностичний алгоритм на основі математичної моделі з проведенням багатфакторного регресійного аналізу дозволяє прогнозувати ризик розвитку лімфом у пацієнтів з ко-інфекцією ВЕБ та ВІЛ за сумарною бальною оцінкою 7 показників з прогностичною точністю $DE=91,0\%$; $ЧТ=77,8\%$; $СП=93,8\%$ і закладає основи оптимізації діагностики Епштейна-Барр вірусної інфекції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів та зниження ризику більш несприятливого перебігу ВІЛ-інфекції.

Основні матеріали і результати роботи впроваджені в клінічну практику відділень КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 21 імені проф. Є.Г. Попкової ДМР», Дніпропетровського обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІД, ОКЗ «Сумської обласної клінічної лікарні імені З.Й. Красовицького», міської клінічної лікарні № 1 м. Вінниці, КЗ ЛОР «Львівської обласної інфекційної клінічної лікарні», КП «Полтавська обласна інфекційна лікарня Полтавської обласної ради», КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня м. Харкова», Івано-Франківської обласної клінічної інфекційної лікарні. Теоретичні положення роботи включені в лекційний курс і практичні заняття кафедри інфекційних хвороб Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, Сумського Державного університету, Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Харківського національного медичного університету, Української медичної стоматологічної академії, Івано-Франківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем спільно з науковим керівником обґрунтовано актуальність дослідження, визначено мету та завдання. Самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, розроблено дизайн дослідження, облікові карти обстеженого контингенту, виконано клінічну частину роботи, здійснено статистичний аналіз й інтерпретацію результатів, а також впровадження висновків і практичних рекомендацій. Автором написано всі розділи дисертації, автореферат та взято участь у складанні друкованих матеріалів і доповідей за матеріалами дослідження.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи обговорювалися та викладені на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування» (Харків, 2011); науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (Київ, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Клініка. Діагностика. Лікування. Профілактика» (Київ, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми парентеральних інфекцій» (Харків, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Клініка. Діагностика. Лікування та профілактика» (Київ, 2014); Всеукраїнській науково-практичній конференції

інфекціоністів «Інфекційні хвороби у загальній практиці і сімейній медицині» (Чернігів, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю з сімейної медицини «Від науки до практики» (Дніпропетровськ, 2014); Х Ювілейній Південноукраїнській науково-практичній конференції «Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини» (Одеса, 2015); науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (Київ, 2017); III національній конференції «За кожне життя разом: прискорення до мети 90-90-90» (Київ, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Коморбідні стани-міждисциплінарна проблема» (Харків, 2017); Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Сучасні діагностичні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста» (Чернівці, 2018); Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів «Інфекційні хвороби і біобезпека» (Хмельницький, 2019).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 18 наукових праць, з них 7 статей у провідних наукових профільних виданнях, рекомендованих для публікації матеріалів дисертаційних досліджень та затвердженого ДАК України, 1 стаття у журналі, індексованому міжнародними наукометричними базами, 7 тез доповідей, 2 інформаційних листа, 1 нововведення включене до переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Новітні положення захищено патентом на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 208 сторінках комп'ютерного тексту (144 основного тексту) та складається із анотації, вступу, аналітичного огляду наукової літератури, опису програми та методів досліджень, трьох розділів власних досліджень з аналізом отриманих даних, узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 243 джерела, з яких 186 латиницею, додатків. Дисертацію проілюстровано 37 таблицями та 13 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Всі клінічні дослідження проводились на наступних базах: КНП «Міська клінічна лікарня № 21 ім. проф. Є.Г. Попкової» ДМР, КЗ «Дніпропетровський обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІД», КЗ «Дніпропетровський міській центр з профілактики та боротьби зі СНІД». Під час проведення дослідження враховувались всі етичні аспекти, зазначені в положеннях наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісії з питань етики» із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я №523 від 12.07.2015 р., №304 від 06.05.2014 р., №966 від 18.12.2014 р., та №639 від 01.10.2015 р. Критеріями виключення були: вік молодше 18 років, наявність вагітності, онкологічної патології, не асоційованої з ВІЛ-інфекцією, тяжкої декомпенсації органів і систем пацієнта із безпосередньою загрозою

смерті, пацієнти з підтвердженою мікобактеріальною інфекцією різної локалізації. Також з дослідження були виключені хворі з активними формами опортуністичних інфекцій, спричинених вірусами простого герпесу 1-2 типів (ВПГ 1-2), цитомегаловірусом (ЦМВ), герпес вірусами 6,7 та 8 типів (ВГЛ-6, ВГЛ-7, ВГЛ-8), токсоплазмозом, верифікованих методом ПЛР.

У проспективне порівняльне обсерваційне дослідження для з'ясування характеристик перебігу ВІЛ-інфекції з ко-інфекцією ВЕБ були залучені 110 пацієнтів, з них 57 хворих на ВІЛ, які мали клініко-лабораторні підтвердження наявності ко-інфікування вірусом Епштейна-Барр (основна група) та 53 ВІЛ-інфікованих без ко-інфекції ВЕБ (група порівняння).

В основній групі було 29 чоловіків (50,9 %) і 28 (49,1 %) жінок у віці від 26 до 57 років (середній вік $38,4 \pm 1,0$ років). Згідно з класифікацією Європейського регіонального бюро ВООЗ за віком, серед обстежених переважали особи молодого (61,4 %) та середнього (29,8 %) віку. За клінічною класифікацією стадій ВІЛ МКХ 2010 року розподіл пацієнтів основної групи був наступним: I-II клінічна стадія – 8 пацієнтів (14,0 %), III клінічна стадія – 35 (61,4 %), IV клінічна стадія – 14 пацієнтів (24,6 %). Середній стаж перебування пацієнтів на обліку з приводу ВІЛ-інфекції в даній групі складав $3,9 \pm 0,4$ років; переважний шлях інфікування ВІЛ – парентеральний (32 пацієнта – 56,1 %).

Основну групу було розподілено на 2 підгрупи. До першої підгрупи (підгрупи 1А) включили 38 пацієнтів, які на момент дослідження отримували антиретровірусну терапію. З них 18 (47,4 %) чоловіків і 20 (52,6 %) жінок, середній вік – $35,5 \pm 1,1$ років. Антиретровірусна терапія призначалася згідно з рекомендаціями клінічного протоколу лікування ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, затвердженого наказом МОЗ України від 12.07.2010 р. № 551. Середній термін прийому препаратів АРТ на момент проведення дослідження становив 2–5 років. Переважна більшість хворих отримувала одну з двох схем АРТ першого ряду відповідно до клінічних протоколів лікування ВІЛ-інфекції: AZT\3TC+EFV 17 пацієнтів (44,7 %), 13 (34,2 %) хворих – AZT\3TC+LPV\RTV, 8 хворих (21,1 %) отримували препарати другого ряду – d4T 3TC+LPV\RTV. Критеріями оцінки ефективності АРТ були показники вірусологічної, імунологічної, загальноклінічної відповіді на лікування, яку проводили в динаміці.

До другої підгрупи основної групи (1Б) включили ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ко-інфекцією ВЕБ, які на момент дослідження не отримували АРТ, але яким найближчим часом планувалося призначення антиретровірусних препаратів. Всього 19 хворих (33,3 %), з яких 11 чоловіків (57,9 %) і 8 жінок (42,1 %).

Групу порівняння було сформовано з 53 хворих з ВІЛ-інфекцією без клінічних та лабораторних ознак наявності реактивованої форми хронічної ВЕБ-інфекції. Чоловіки складали 64,2 % (34 пацієнти), жінки – 35,8 % (19 осіб), середній вік – $37,8 \pm 0,8$ років. I-II клінічну стадію ВІЛ мали 8 пацієнтів (15,1 %), III клінічну стадію – 28 (52,8 %), IV стадію – 17 пацієнтів (32,1 %). Переважним шляхом інфікування ВІЛ також був парентеральний – 36 (67,9 %). Отримували АРТ 36 (67,9 %) хворих, в тому числі AZT\3TC+EFV – 16 пацієнтів (44,4 %),

AZT\3TC+LPV\RTV – 14 (38,9 %), 6 хворих (16,7 %) отримували препарати другого ряду – d4T 3TC+LPV\RTV.

Аналіз демографічних, епідеміологічних та клінічних даних 110 пацієнтів показав, що основна і порівняння групи пацієнтів були статистично зіставлені за віком ($p=0,653$), статтю ($p=0,160$); мали однаковий середній термін перебування під наглядом з приводу інфікування ВІЛ ($p=0,435$) та переважно парентеральний шлях інфікування ($p=0,204$). Кількість пацієнтів, що отримували АРТ, та розподіл за клінічними стадіями ВІЛ-інфекції також не відрізнялись в двох групах (відповідно, $p=0,888$ та $p=0,820$).

Передбачувані терміни інфікування ВЕБ встановлювали за результатами аналізу анамнестичних, клінічних та лабораторних даних, наведених в історіях хвороби та амбулаторних картах. Розповсюдження ВЕБ-інфекції досліджували, аналізуючи розширений спектр серологічних та молекулярно-біологічних маркерів ВЕБ-інфекції (анти-VCA Ig M, анти-EA Ig G, анти-EBNA Ig G, ДНК ЕБВ). В подальшому серопозитивним пацієнтам було визначено кількісний вміст ДНК ВЕБ методом ПЛР в режимі реального часу з використанням наборів «АмплиСенс EBV – Монитор – FL». Підрахунок лімфоцитів проводився методом проточної цитофлюориметрії. Діагностика ВІЛ-інфекції проводилася за згодою пацієнтів. Виявлення специфічних антитіл до ВІЛ проводилося за допомогою ІФА та РНК ВІЛ за допомогою ПЛР. Також проводилися біохімічні дослідження, які включали визначення активності АЛАТ, вмісту білірубину, його фракцій, лужної фосфатази, вмісту загального білка та білкових фракцій. Пацієнтам, з виявленими лімфомами проводилось імуногістохімічне дослідження (дані взяті з історій хвороб). У хворих з лімфомами ЦНС діагноз підтверджено даними магнітно-резонансної томографії.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакетів прикладних програм STATISTICA v.6.1 (StatSoft, США) (серійний номер AGAR909E415822FA), MedCalc v.19.6.4 (free trial). З урахуванням закону розподілу кількісних ознак (критерій Шапіро-Уїлка) використовували параметричні і непараметричні характеристики і методи порівняння: для нормального закону розподілу - середнє арифметичне (M), стандартну похибку (m), 95% довірчий інтервал для середнього (95% ДІ), критерії Стюдента (t , T), дисперсійний аналіз ANOVA (F); в інших випадках - медіану (Me), інтерквартильний розмах [25%-75%], критерії Мана-Уїтні (U), Вілкоксона (W), Краскела-Уоліса (H). Порівняння відносних показників проводили за двостороннім точним критерієм Фішера (ТКФ) і Хі-квадрат Пірсона (χ^2); оцінку взаємозв'язку між чинниками – за коефіцієнтами рангової кореляції Спірмена (r), показником відношення шансів (ВШ) і його 95% довірчим інтервалом (95% ДІ). Для оцінки дискримінаційної значимості різних показників для прогнозування перебігу захворювання проводився ROC-аналіз з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC) та операційних характеристик (чутливість, специфічність). Для побудови прогностичних моделей використовували однофакторний і багатфакторний логістичний регресійний аналіз, послідовний (секвенціальний) аналіз Вальда. Критичною величиною p -рівня обрано 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. При проведенні серологічних досліджень встановлено, що у 97,5 % з 110 хворих на ВІЛ виявилися так звані анамнестичні антитіла – EBNA (NA) Ig G, які вказують на перенесену в минулому інфекцію. ДНК ВЕБ кількісним методом ПЛР було виявлено у 57 хворих (51,8 %). Антитіла до капсидного антигену ВЕБ (VCA IgG) виявлено у 41 (71,9 %) хворих основної групи (ВІЛ- інфікованих пацієнтів з ко-інфекцією ВЕБ) і лише у 20 (37,7 %) ВІЛ-інфікованих із групи порівняння (ВІЛ- інфікованих без ко-інфікування ВЕБ), $p < 0,001$. Середні титри антитіл EBNA IgG були вищими у ВІЛ-інфікованих хворих з ко-інфекцією ВЕБ – 2,60 [0,90-2,80] проти 1,80 [0,80-2,70] при $p = 0,034$. Результати аналізу показників вірусного навантаження ВІЛ у хворих основної групи залежно від клінічної стадії ВІЛ засвідчили прогресивне збільшення кількості копій в мл крові на пізніх стадіях захворювання (рис. 1).

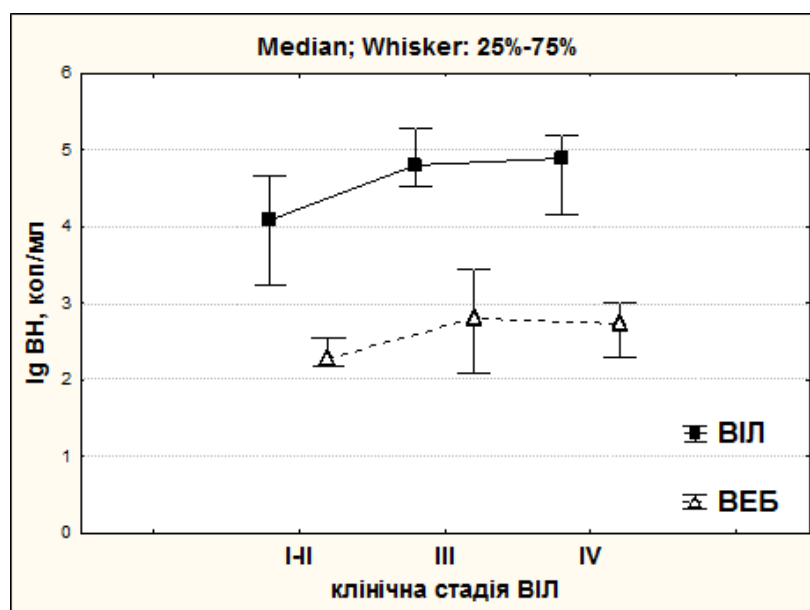


Рис. 1. Зміни показників вірусного навантаження ВІЛ і ВЕБ на різних клінічних стадіях захворювання.

Отримані дані свідчать про те, що більшість серопозитивних щодо ВЕБ ВІЛ-інфікованих мали хронічну реактивовану Епштейна-Барр вірусну інфекцію. Серед клінічних проявів у хворих на ко-інфекцію ВЕБ та ВІЛ частіше ніж в групі порівняння спостерігався синдром лімфаденопатії – 39 (68,4 %) проти 22 (41,5 %) хворих ($p = 0,005$). Гепатит мав місце у 30 (52,6 %) хворих основної групи проти 9 (17,0 %) групи порівняння ($p < 0,001$). У 11 (19,3 %) хворих основної групи гепатомегалія поєднувалася зі спленомегалією.

Патерни ВЕБ- інфекції, які включали лімфаденопатію та тонзилофарингіт, найчастіше зустрічалися в групі хворих з III клінічною стадією захворювання. ВЕБ- асоційований гепатит у хворих зустрічався з однаковою частотою, як на III (57,1 %), так і на IV (57,1 %) клінічних стадіях .

Волосиста лейкоплакія язика також частіше реєструвалася у хворих з III клінічною стадією ВІЛ – 12 пацієнтів (34,3 %). Захворювання на лімфому реєструвалося достовірно частіше в IV клінічній стадії ВІЛ- інфекції – 42,9 %

проти 8,6 % в III клінічній стадії ($p=0,005$). У пацієнтів групи порівняння пухлинних утворень не виявлено ($p=0,003$ за ТКФ).

При аналізі загальноклінічних показників крові у хворих груп дослідження було відзначено, що відносний вміст лімфоцитів у периферичній крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ко-інфекцією ВЕБ перевищував аналогічний показник у ВІЛ-інфікованих без ко-інфікування ВЕБ ($33,4 \pm 1,2$ % проти $29,8 \pm 1,4$ %; $p=0,049$). Відзначено суттєве зниження рівня гемоглобіну у пацієнтів основної групи – $117,9 \pm 2,0$ г/л проти $123,5 \pm 1,9$ г/л ($p=0,044$), яке обернено корелювало зі стадією ВІЛ ($r=-0,33$; $p=0,017$).

Аналіз імунологічних показників у хворих основної групи в залежності від вірусного навантаження ВЕБ показав, що підвищення рівня ДНК ВЕБ корелює із зниженням відносного рівня CD4+ лімфоцитів ($r=-0,40$, $p=0,003$). Спостерігається тенденція ($p_n=0,111$) до підвищення вірусного навантаження ДНК ВЕБ при зниженні абсолютного рівня CD4+ лімфоцитів (табл. 1). Максимальний відсоток хворих з вірусним навантаженням ВЕБ більше ніж 2000 коп./мл реєструвався у хворих з рівнем CD4+ лімфоцитів у діапазоні 50-100 кл/мкл (66,7 %).

Спостерігається прямий зв'язок між підвищенням кількісного вмісту ДНК ВЕБ та РНК ВІЛ в плазмі крові ($r=0,28$, $p=0,038$).

Таблиця 1 – Імунологічні та серологічні показники у ВІЛ-інфікованих хворих з ко-інфекцією ВЕБ залежно від вірусного навантаження ВЕБ, Ме [25-75%]

Показник	ВН ВЕБ, коп./мл				Множинне порівняння 4-х груп (p_n / p_{χ^2})
	1 гр. - 0-200 (n=17)	2 гр. – 200-500 (n=11)	3 гр. – 500-2000 (n=18)	4 гр. – понад 2000 (n=11)	
CD3+ лімфоцити, кл/мкл	1158 [720-1510]	1002 [777-1400]	854 [583-1377] p^4	1438 [870-2150] p^3	0,318
CD4+ лімфоцити, кл/мкл	205 [144-334]	228 [144-458] $p^{3,4}$	116 [44-248] p^2	85 [59-217] p^2	0,111
CD4+ лімфоцити, %	15,0 [10,0-21,0] $p^{3,4}$	16,0 [13,0-28,0] $p^{3,4}$	9,0 [5,0-14,0] $p^{1,2}$	8,0 [4,0-12,0] $p^{1,2}$	0,003
CD45+ лейкоцити, кл/мкл	1314 [824-1641]	1568 [1035-1680]	1403 [824-1777]	1624 [1096-2232]	0,733
CD3+/CD45+, %	73,0 [66,0-86,0]	68,0 [62,0-85,0]	80,5 [73,0-88,0]	83,0 [72,0-86,0]	0,410
Ig ВІЛ, коп./мл	4,2 [3,3-4,7] p^3	4,7 [4,1-5,0]	5,2 [4,7-5,3] p^1	4,8 [4,2-5,4]	0,038
Виявлено ВЕБ at. IgG VCA, абс./%	3/ 17,6% $p^{2,3,4}$	9/ 81,8% p^1	18/ 100% p^1	11/ 100% p^1	<0,001

Примітка. $p^{1,2,3,4}$ – $p < 0,05$ порівняно з відповідною групою.

Нами встановлено, що призначення АРТ у хворих з ко-інфекцією ВЕБ сприяло не тільки покращенню основних показників, характерних для ВІЛ, але і суттєвому зменшенню вірусного навантаження (ВН) ВЕБ – з 527,5 [159–1564] коп./мл до 216,5 [118-919,5] коп./мл, тобто в 2,4 рази ($p<0,001$). Водночас, в групі пацієнтів, які не отримували АРТ, ці показники збільшились ($p<0,05$) (табл. 2). Під впливом АРТ у хворих з ко-інфекцією ВЕБ та ВІЛ суттєві зміни відбулися у показниках абсолютної і відносної кількості CD4+ лімфоцитів – показники збільшилися з 144 [46-255] кл/мкл і 10,0 [5,0-16,0] % до 294 [109-391] кл/мкл та 19,0 [10,0-22,0] % при $p<0,001$. У підгрупі порівняння (1Б), навпаки, абсолютна кількість клітин CD4+ лімфоцитів достовірно зменшилась з 228 [104-334] кл/мкл до 174 [103-207] кл/мкл при $p<0,05$.

Таблиця 2 – Динаміка досліджених показників під впливом АРТ у хворих з ко-інфекцією ВЕБ, Ме [25%-75%] або $M\pm m$

Показник	Отримували АРТ (1А)		Не отримували АРТ (1Б)	
	вихідний	через 6 міс.	вихідний	через 6 міс.
Гемоглобін, г/л	116,8 $\pm$ 3,6	128,6 $\pm$ 2,6 *	120,1 $\pm$ 4,0	117,3 $\pm$ 3,9 (p^{1A})
CD3+ лімфоцити, кл/ мкл	842 [583-1438]	1071 [763-1611]	1207 [893-1650]	1115 * [521-1286]
CD4+ лімфоцити, кл/ мкл	144 [46-255]	294 ** [109-391]	228 [104-334]	174 * [103-207]
CD4+ лімфоцити, %	10,0 [5,0-16,0]	19,0 ** [10,0-22,0]	14,0 [6,0-20,0]	17,5 [7,0-25,0]
CD45+ лейкоцити, кл/мкл	1307 [812-1800]	1354 [993-1566]	1632 [1201-1777]	1304 * [669-1559]
Lg ВН ВІЛ, коп./мл	4,69 [4,13- 5,20]	1,60 ** [1,60- 1,60]	4,87 [4,01- 5,26]	4,63 [4,46- 5,09] (p^{1A})
ВН ВЕБ, коп./мл	527,5 [159- 1564]	216,5** [118- 919,5]	293 [125- 1295]	520,5 * [324- 1930] (p^{1A})
Ig ВН ВЕБ, коп./мл	2,72 [2,20- 3,19]	2,34 ** [2,07- 2,96]	2,47 [2,10- 3,11]	2,72 * [2,51- 3,28] (p^{1A})

Примітки: p^{1A} – $p<0,05$ порівняно з пацієнтами, які отримували АРТ; * – $p<0,05$, ** – $p<0,001$ порівняно з вихідним показником у відповідній підгрупі

Із 57 пацієнтів основної групи, прояви первинної лімфоми ЦНС було зареєстровано у 7 хворих (12,3 %), ще у 1 пацієнта діагностовано В-клітинну крупноклітинну лімфому фронтальної пазухи, центробластний варіант (1,8 %), та у 1 пацієнта - лімфому Беркїтта з ураженням шийних лімфатичних вузлів (1,8 %). Середній вік пацієнтів становив 38,1 $\pm$ 2,7 років, переважну більшість хворих складали чоловіки – 8 (88,9 %). АРТ терапію отримували 6 (66,7%) пацієнтів.

Встановлено, що в групі пацієнтів з лімфомами переважає тенденція до парентерального шляху інфікування – 77,8 % випадків проти 52,1 % ($p=0,273$). З'ясовано, що ймовірність захворювання на лімфому зростає з прогресуванням ВІЛ-інфекції ($r=0,40$, $p=0,002$).

При дослідженні імунологічних показників було встановлено, що у пацієнтів з лімфомою відзначається зниження абсолютних показників лімфоцитів (CD3+) – 761 [473-893] кл/мкл проти 1164 [767-1505] кл/мкл у пацієнтів без лімфом (p=0,034). Також мало місце зниження кількості лейкоцитів (CD45+) на 48,1 % в порівнянні з групою пацієнтів без лімфом (p=0,026). Абсолютна кількість CD4+ клітин у пацієнтів з наявністю лімфом була зниженою в 4,1 разу відносно групи порівняння (p=0,050). З'ясовано, що у майже половини (42,9 %) пацієнтів з лімфомами рівень CD4+ лімфоцитів був менше 50 кл/ мкл.

Аналіз показників у динаміці спостереження показав, що застосування АРТ у хворих з лімфомами сприяло збільшенню рівня CD4+ лімфоцитів, підвищенню рівня гемоглобіну (p<0,05), а також значному зменшенню вірусного навантаження ВЕБ (p<0,01) (табл. 3).

Таблиця 3 – Динаміка показників під впливом АРТ у хворих з ко-інфекцією ВЕБ при наявності лімфом, $M \pm m$ або Me [25-75%]

Показник	Отримували АРТ (n=6)		Не отримували АРТ (n=3)	
	На початку спостереження	Через 6 міс.	На початку спостереження	Через 6 міс.
Гемоглобін	112,3±2,3	127,0±9,1#	105,0±1,8	94,0±1,9 #*
CD4+ лімфоцити, кл/ мкл	48,0 [42,0- 110,0]	109,0## [109,0- 340]	44,0 [44,0- 234,0]	6,0 # [6,0- 46,0] *
CD4+ лімфоцити, %	9,0 [0- 30,0]	19,0 # [10,0- 21,0]	5,0 [5,0- 16,0]	1,0 # [1,0- 5,0] *
ВН ВЕБ, коп./мл	502 [100- 793]	210 ## [50- 320]	1295 [820- 1295]*	1500 # [1240- 2070]*
Lg ВН ВЕБ, коп./мл	2,90 [2,70- 3,0]	2,32 ## [1,69- 2,51]	3,11 [2,91- 3,11]	3,18 # [3,09- 3,32]*

Примітки: * – p<0,05 порівняно з пацієнтами, які отримували АРТ; # - p<0,05, ## - p<0,01 порівняно з показником на початку спостереження у підгрупі

Результати порівняльного аналізу різних показників (клініко–епідеміологічних, лабораторних, серологічних тощо) в групах ВІЛ- інфікованих хворих з ко-інфекцією Епштейна-Барр і без неї, а також дані кореляційного аналізу дозволили виділити низку факторів, які тісно асоціюються з наявністю ВЕБ- інфекції у ВІЛ- інфікованих пацієнтів і можуть слугувати предикторами для оцінки ризику і виявлення хронічної реактивованої Епштейна-Барр вірусної інфекції у таких пацієнтів.

Встановлено, що виявлення хронічної реактивованої Епштейна-Барр вірусної інфекції у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією асоційоване з проявами синдрому лімфаденопатії (r=0,27; p<0,01), гепатиту (r=0,37; p<0,001), виявленням первинної лімфоми ЦНС (r=0,29; p<0,01), а також з наявністю антитіл до капсидного (VCA IgG) (r=0,34; p<0,001) та до ядерного (EBNA IgG) антигену ВЕБ (r=0,20; p<0,05).

Для уточнення діагностичної цінності виділених факторів у визначенні ймовірності асоціації виділених станів з ВЕБ у ВІЛ- інфікованих пацієнтів був проведений ROC- аналіз, за допомогою якого визначено точку розмежування

значень обраного чинника, яка забезпечує його максимальну прогностичну/діагностичну цінність за показниками чутливості (ЧТ) і специфічності (СП). Результати ROC-аналізу підтверджують високу діагностичну значущість серологічних маркерів ВЕБ-інфекції (антитіл до капсидного і ядерного антигену ВЕБ) та проявів синдрому лімфаденопатії з показниками чутливості тесту близько 70 %. Водночас, критерії є високоспецифічними для виявлення ВЕБ-асоційованого гепатиту (СП=83,0 %, 95 % ДІ 70,2-91,9 %) або первинної лімфоми ЦНС (СП=100 %, 95% ДІ 93,3-100 %). Надалі, задля підвищення якості прогнозування ймовірності асоціації виділених станів саме з вірусом Епштейна-Барр у ВІЛ-інфікованих пацієнтів нами шляхом побудови багатофакторних логістичних регресій розраховані операційні характеристики методу за сукупністю виділених факторів. Всі моделі логістичної регресії були адекватними вихідним даним ($p < 0,001$ за критерієм χ^2).

Встановлено, що найбільший діагностичний потенціал мають 2-3 факторні моделі, які обов'язково враховують наявність у сироватці крові специфічних антитіл IgG до VCA ВЕБ або антитіл IgG до EBNA понад 2,1 та клінічні прояви гепатиту і/або лімфаденопатії. Діагностичний потенціал клінічних (лімфаденопатія, гепатит, лімфома ЦНС) і даних серологічних досліджень антитіл до капсидного і ядерного антигену ВЕБ для оцінки ймовірності розвитку хронічної реактивованої ВЕБ-інфекції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів підвищується до 72,4-85,8 % при одночасному врахуванні даних досліджень 2-3 факторів з варіюванням показників чутливості від 70,2 % до 84,2 %, специфічності – від 52,8 % до 64,2 %, діагностичної ефективності – від 66,4 % до 70,9 % (табл. 4).

Таблиця 4 – Показники оцінки ймовірності розвитку реактивованих форм хронічної ВЕБ-інфекції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів за даними багатофакторного логістичного аналізу

Показники		Імовірність розвитку ВЕБ ($P_{\min}/P_{\max}$), ум. од.	ЧТ/ СП/ ДЕ, %
Виявлено at. IgG VCA ВЕБ	+ лімфаденопатія	0,263/ 0,724	71,9/ 62,3/ 67,3
	+ гепатит	0,266/ 0,821	78,9/ 52,8/ 66,4
	+ лімфаденопатія + гепатит	0,257/ 0,827	78,9/ 56,6/ 68,2
Виявлено at. IgG EBNA ВЕБ >2,1	+ лімфаденопатія	0,268/ 0,728	70,2/ 64,2/ 67,3
	+ гепатит	0,240/ 0,851	84,2/ 54,7/ 70,0
	+ лімфаденопатія + гепатит	0,235/ 0,858	84,2/ 56,6/ 70,9

Примітки: $P_{\min}/P_{\max}$ – ймовірність розвитку реактивованих форм хронічної ВЕБ-інфекції при відсутності/ наявності такого фактору ризику; ЧТ – чутливість; СП – специфічність; ДЕ – діагностична ефективність.

З метою покращення діагностики ВЕБ-асоційованих лімфом, було розроблено модель прогнозування розвитку лімфом у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. На першому етапі моделювання був проведений кореляційний аналіз, за результатами якого із 10 досліджених показників було відібрано 7 чинників, які підвищували ризик розвитку лімфом у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Встановлено що ризик розвитку лімфом асоційований з пацієнтами чоловічої статі ($r=0,33$; $p<0,05$), виявленням антитіл IgG VCA ВЕБ ($r=0,27$; $p<0,05$) та антитіл IgG EBNA ВЕБ ($r=0,25$; $p<0,05$), з рівнями CD4+ лімфоцитів ($r=-0,26$; $p<0,05$), CD45+ лейкоцитів ($r=-0,30$; $p<0,05$), CD3+ лімфоцитів ($r=-0,28$; $p<0,05$). Високий негативний вплив на прогноз має клінічна стадія ВІЛ ($r=0,40$; $p<0,01$).

За допомогою ROC-аналізу встановлено, що високу чутливість до визначення розвитку лімфом у пацієнтів з ко-інфекцією ВЕБ та ВІЛ має виявлення специфічних антитіл IgG VCA ВЕБ (AUC=0,667, ЧТ=100 %), рівень антитіл IgG EBNA ВЕБ понад 2 (AUC=0,672, ЧТ=100 %) та чоловіча стать пацієнтів (AUC=0,726, ЧТ=88,9 %). Однакові показники чутливості, але різну специфічність до розвитку лімфом мають імунологічні показники – рівень CD4+ лімфоцитів ≤ 50 кл/мкл (AUC=0,705, ЧТ=66,7 %, СП=83,3 %), CD3+ лімфо-цитів < 765 кл/ мкл (AUC=0,725, ЧТ=66,7 %, СП=75,0 %) і CD45+ лейкоцитів ≤ 825 кл/ мкл (AUC=0,736, ЧТ=66,7 %, СП=51,3 %). Високу прогностичну специфічність має IV клінічна стадія ВІЛ (AUC=0,778, СП=83,3 %).

Для підвищення ефективності прогнозу була побудована багатофакторна логістична регресія, що враховує не тільки незалежний, але і сумісний вплив розглянутих факторів ризику. Для цього обчислювали суму балів (Σ ПК) для кожного спостереження, використовуючи відповідну вагову кваліфікацію прогностичних коефіцієнтів (ПК), створену за допомогою аналізу Вальда.

Так, належність пацієнта до чоловічої статі оцінювали у +3 бали, IV клінічну стадію ВІЛ, рівень CD45+ лейкоцитів ≤ 825 кл/мкл і CD4+ лімфоцитів ≤ 50 кл/мкл – у +6 балів, рівень CD3+ лімфоцитів < 765 кл/мкл – у +4 бали, визначення at. IgG VCA ВЕБ і at. IgG EBNA ВЕБ > 2 – у +2 бали.

Ранжування за показником інформативності Кульбака (I) показало, що перші місця серед показників, що визначають ймовірність розвитку ВЕБ-асоційованих лімфом, посідають IV клінічна стадія ВІЛ (I=1,50), рівень CD4+ лімфоцитів ≤ 50 кл/мкл (I=1,50) і рівень CD45+ лейкоцитів ≤ 825 кл/мкл (I=1,44).

Далі за допомогою логістичного регресійного аналізу було створено рівняння регресії:

$$P_l = 1 : (1 + \exp(z)), z = A + A_1 * \Sigma PK, \text{ де} \quad (1)$$

P_l – ймовірність розвитку лімфом у пацієнтів з ВЕБ-інфекцією;

$\exp$ – експоненціальна функція;

A, A_1 – розраховані коефіцієнти рівняння регресії: A=5,291; $A_1=-0,2335$;

Σ ПК – сума прогностичних коефіцієнтів для кожного пацієнта, яка розглядалась як єдиний інтегральний предиктор і використовувалась як аргумент для рівняння логістичної регресії.

Адекватність створеної моделі логістичної регресії вихідним даним оцінювалась за критерієм χ^2 Пірсона ($\chi^2=22,8$, $p<0,001$) та рівнем значущості коефіцієнтів регресії за критерієм Вальда ($p<0,001$).

Аналіз залежності теоретичної ймовірності розвитку лімфом у пацієнтів з ко-інфекцією ВЕБ та ВІЛ від сумарного балу, розрахованого за 7 показниками, показав, що високий ризик ($P > 50\%$) прогнозується, якщо $\Sigma\text{ПК}$ за всіма складовими дорівнює або перевищує 23 бали (рис. 2).

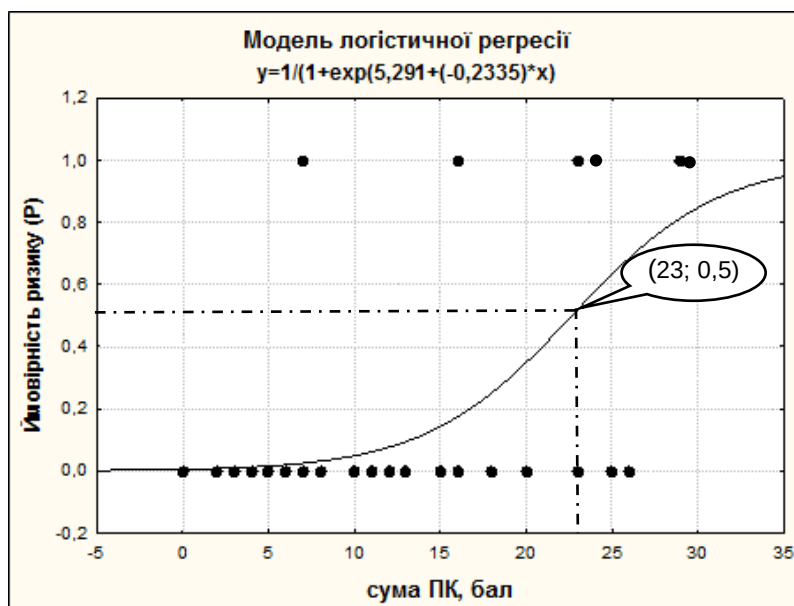


Рис. 2. Залежність теоретичної ймовірності ризику розвитку лімфом у пацієнтів з ко-інфекцією ВЕБ та ВІЛ від сумарного балу ПК, розрахованого за 7 показниками.

Класифікація ступеня ризику розвитку лімфом за величиною сумарного балу дозволила виділити 5 градацій ризику: якщо $\Sigma\text{ПК} \leq +9$, то ризик дуже низький (ймовірність $R_{\text{л}} < 0,05$); якщо $9 < \Sigma\text{ПК} \leq +17$ – ризик низький ($R_{\text{л}} 0,05-0,24$); якщо $+17 < \Sigma\text{ПК} \leq +22$ – ризик помірний ($R_{\text{л}} 0,25-0,49$); при $+22 < \Sigma\text{ПК} \leq +28$ – ризик високий ($R_{\text{л}} 0,50-0,80$); якщо $\Sigma\text{ПК} > 28$ – ризик дуже високий ($R_{\text{л}} > 0,80$).

Побудована математична модель дозволяє прогнозувати високий ризик розвитку лімфом у пацієнтів з ко-інфекцією ВЕБ та ВІЛ за сумарною бальною оцінкою 7 показників з прогностичною точністю $\text{ДЕ}=91,0\%$; $\text{ЧТ}=77,8\%$; $\text{СП}=93,8\%$.

ВИСНОВКИ

В дисертації розв'язано актуальне завдання інфекційних хвороб – вивчено особливості Епштейна-Барр вірусної інфекції у пацієнтів з ВІЛ та запропоновано способи прогнозування перебігу хвороби у даної категорії пацієнтів. Визначено патогенетичні аспекти, оптимізовано застосування сучасних методів діагностики,

оцінено особливості перебігу інфекції у осіб з імунodefіцитом, обумовленим ВІЛ, їх ускладнення та наслідки.

1. Епштейна-Барр вірусна інфекція у пацієнтів з ВІЛ характеризується: значною кількістю випадків захворювання серед молодих осіб віком до 40 років (61,4 %), домінуванням парентерального шляху зараження ВІЛ (56,1 %); високим відсотком пацієнтів з захворюваннями, асоційованими з III та IV стадіями ВІЛ (86,0 %); збільшенням вірогідності виявлення високого вірусного навантаження ДНК ВЕБ у сироватці крові за високих титрів специфічних сумарних антитіл до VCA Ig G ВЕБ ($p < 0,001$); провідними клінічними проявами картини ВЕБ асоційованих патернів у ВІЛ-інфікованих осіб, якими є ВЕБ- асоційований гепатит (52,6 %), волосиста лейкоплакія язика (28,1 %), лімфоми різної локалізації (15,8 %); превалюючими синдромами – лімфаденопатією (68,4 %), тонзилофарингітом (31,6 %); встановленими зв'язками між виявленням високих концентрацій в крові ДНК вірусу Епштейна-Барр та розвитком неходжкінських лімфом ($p = 0,002$).

2. Серед клінічних форм пацієнтів з лімфомами переважають первинні лімфоми ЦНС (77,7 %). Визначено, що серед пацієнтів з ко-інфекцією ВЕБ та ВІЛ більший ризик розвитку неходжкінської лімфоми мають чоловіки ($r = 0,33$, $p = 0,012$). Збільшення ризику розвитку лімфом корелює з наявністю серологічних маркерів ВЕБ (антитіл до VCA IgG ВЕБ) ($r = 0,27$, $p = 0,042$), зниженням абсолютних показників Т-лімфоцитів (CD3+) ($r = -0,28$, $p = 0,032$), лейкоцитів (CD45+) ($r = -0,30$, $p = 0,024$) і CD4+ лімфоцитів ($r = -0,26$, $p = 0,049$). Відсутність АРТ терапії достовірно збільшує ризик розвитку лімфом ($p = 0,009$). Визначено кореляцію ($p = 0,002$) ВЕБ асоційованих лімфом з прогресуванням ВІЛ, що підтверджує індикаторність цього захворювання для IV клінічної стадії та важкої імуносупресії.

3. Встановлено, що зниження абсолютної та відносної кількості CD4+ Т-лімфоцитів за ко-інфекції ВЕБ та ВІЛ відповідає прогресуванню імуносупресії (відповідно $p = 0,002$ та $p < 0,001$); підвищення рівня ДНК ВЕБ в плазмі крові асоціюється зі зниженням відносної ($p = 0,003$) та абсолютної кількості ($p = 0,111$) CD4+ лімфоцитів у крові; також спостерігається прямий зв'язок між підвищенням кількісного вмісту ДНК ВЕБ та РНК ВІЛ в плазмі крові ($r = 0,28$, $p = 0,038$), що свідчить про обтяження імунологічного статусу ко-інфікуванням ВЕБ ВІЛ-інфікованих пацієнтів за рахунок поглиблення імуносупресії.

4. Встановлено, що антиретровірусна терапія позитивно впливає на перебіг ВІЛ- інфекції з ко-інфікуванням ВЕБ. Так, достовірно підвищується рівень гемоглобіну ($p < 0,05$) та знижується кількісний вміст ДНК ВЕБ в сироватці крові ($p < 0,001$). Знижений рівень Т-лімфоцитів CD3+ та лейкоцитів CD45+ на початку АРТ спостерігається у пацієнтів з несприятливим перебігом хвороби ($p = 0,050$), а зростання рівня гемоглобіну, відносної та абсолютної кількості CD4+ Т-лімфоцитів на тлі АРТ при ко-інфікуванні ВЕБ та ВІЛ корелюють зі сприятливим прогнозом захворювання (відповідно $p = 0,027$; $p = 0,042$; $p = 0,016$). З'ясовано, що при відсутності призначення АРТ у хворих з ко-інфекцією ВЕБ та ВІЛ, достовірно підвищується летальність ($r = -0,46$, $p < 0,001$). Проведені дослідження встановили,

що у 11,1 % хворих на тлі АРТ при відсутності прийому протипухлинної хіміотерапії визначається регрес неходжкінських лімфом.

5. На підставі розроблених багатофакторних математичних моделей створено алгоритми виявлення хронічної реактивованої ВЕБ-інфекції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з діагностичною ефективністю 66,4-70,9 % та прогнозування ризику розвитку лімфом. Запропонований алгоритм прогнозування ризику розвитку ВЕБ-асоційованих лімфом дозволяє встановити високий ризик розвитку лімфом у пацієнтів з ко-інфекцією ВЕБ та ВІЛ за сумарною бальною оцінкою 7 показників з прогностичною ефективністю 91,0 %. Розроблені прогностичні алгоритми містять невелику кількість параметрів, не потребують складних розрахунків і мають високий показник прогностичної ефективності, що дозволяє визначати ризик на індивідуальному рівні та можливість використовувати у клінічній практиці.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Розроблений діагностичний алгоритм визначення хронічної реактивованої ВЕБ-інфекції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з урахуванням встановлених клінічних і серологічних предикторів — проявів гепатиту та (або) лімфоаденопатії, наявності специфічних антитіл Ig G до VCA ВЕБ та антитіл Ig G до EBNA понад 2,1 – зручний у використанні та має діагностичну ефективність 66,4-70,9 %.

2. Розроблений та запропонований для впровадження в практичну діяльність метод діагностики вірусу Епштейна-Барр, підтверджений Державними патентами України на корисну модель (№ u201304598) та внесений до переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Реєстр. № 167/2/15) і представлений в інформаційному листі (Інформайїний лист. Випуск 6 з проблеми «Інфекційні та паразитарні хвороби». № 259-2013), який включає в себе використання методу ПЛР–ампліфікації та кількісного визначення ДНК ВЕБ з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією у режимі «реального часу» є клінічно адаптованим та забезпечує високі показники діагностичної ефективності. Запропонований метод дозволяє визначити наявність збудника захворювання навіть при вмісті у пробі лише декілька молекул ДНК. При проведенні дослідження заявленим способом скорочується час для здійснення діагностики та підвищується точність верифікації хвороб, асоційованих з вірусом Епштейна-Барр у 1,2–1,9 разів.

3. Створений на основі математичної моделі з проведенням багатофакторного регресійного аналізу діагностичний алгоритм дозволяє прогнозувати високий ризик розвитку лімфом у пацієнтів з ко-інфекцією ВЕБ та ВІЛ за сумарною бальною оцінкою 7 показників з прогностичною точністю ДЕ=91,0 %; ЧТ=77,8 %; СП=93,8 % і закладає основи оптимізації діагностики Епштейна-Барр вірусної інфекції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Дані прогностичні моделі містять невелику кількість параметрів, не потребують складних розрахунків і мають високий показник прогностичної ефективності, що дозволяє

визначати ризик на індивідуальному рівні та дають можливість використовувати їх у клінічній практиці.

4. Матеріали дисертаційного дослідження можуть використовуватися в клінічній практиці лікарями лікувально-профілактичних закладів інфекційного профілю (обласних, міських, районних), які проводять спостереження та лікування ВІЛ-позитивних осіб, лікарями загальної практики - сімейної медицини. Запропоновано використовувати в практичній діяльності розроблені алгоритми діагностики хронічної реактивованої ВЕБ-інфекції та прогнозування ризику розвитку ВЕБ-асоційованих лімфом у ВІЛ-інфікованих осіб з метою покращання діагностичних та профілактичних заходів.

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Випадок регресу В-клітинної лімфоми фронтальної пазухи на тлі високоактивної антиретровірусної терапії у пацієнта з ВІЛ-інфекцією. Л.Р. Шостакович-Корецька, К.Ю. Литвин, О.А. Кушнерова, Н.В. Окуневич, О.О. Волікова. Сучасні аспекти військової медицини: Збірник наукових праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. Випуск 18. К., 2011. С. 624-628. *Здобувач здійснював клінічну частину дослідження, систематизацію та аналіз даних, підготовку статті до друку.*

2. Характеристика епідемічного процесу ВІЛ-інфекції та поширеності Епштейна-Барр вірусної інфекції у ВІЛ-інфікованих у Дніпропетровській області. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.А. Кушнерова, О.О. Волікова, К.Ю. Литвин. Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії. Випуск 39. К., 2013. С. 390-397. *Здобувач здійснював збір, систематизацію та аналіз даних, підготовку статті до друку.*

3. Імунологічні характеристики Епштейн-Барр вірусної інфекції у ВІЛ-інфікованих хворих. О.А. Кушнерова, Л.Р. Шостакович-Корецька, К.Ю. Литвин, О.О. Волікова. Медичні перспективи. 2014. Т. XIX, № 2, ч. 1. С. 85-87. *Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію лабораторних даних, підготовку тез до друку.*

4. Визначення імунологічних показників та показників вірусного навантаження у хворих на ВІЛ інфекцію з супутнім інфікуванням вірусом Епштейн-Барр. О.А. Кушнерова, Л.Р. Шостакович-Корецька, О.О. Волікова, К.Ю. Литвин, А.В. Дробков. Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії. Випуск 44. Т. 2. К., 2015. С. 215-220. *Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію лабораторних даних, підготовку статті до друку.*

5. Епштейн-Барр вірусна інфекція ЦНС у пацієнтів з ВІЛ. Л.Р. Шостакович-Корецька, К.Ю. Литвин, І.В. Чухалова, О.А. Кушнерова, О.О. Волікова, Г.А. Дорошенко, О.П. Шевченко-Макаренко, О.В. Шевельова. Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-

медичної академії. Випуск 45. Т. 2. К., 2016. С. 294-299. *Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію даних, підготовку статті до друку.*

6. Проблемні питання проведення антиретровірусної терапії у хворих на ВІЛ-інфекцію. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.В. Шевельова, О.О. Волікова, К.Ю. Литвин, О.А. Кушнерова. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2017. № 3 (73). С. 51-57. *Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію лабораторних даних, підготовку статті до друку.*

7. Течение ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр неходжкинских лимфом у пациентов с ВИЧ при разных вариантах терапевтической тактики: клинические случаи. Л.Р. Шостакович-Корецкая, Е.Ю. Литвин, Е.А. Кушнерова, А.А. Белоконь, А.О. Лесничая, И.Н. Маргитич. Клиническая инфектология и паразитология. 2018. Том 7. № 4. С. 508-517. *Здобувач здійснював клінічне обстеження та лікування, систематизацію, аналіз та інтерпретацію лабораторних даних, підготовку статті до друку.*

8. Клінічні паралелі при інфекційних захворюваннях центральної нервової системи у пацієнтів з ВІЛ. К.Ю. Литвин, Л.Р. Шостакович-Корецька, З.О. Чикаренко, О.А. Кушнерова, І.В. Будаєва, О.О. Білоконь. Міжнародний медичний журнал. 2020. № 1 (101). С.83-87. *Здобувач здійснював клінічне обстеження пацієнтів, систематизацію, аналіз та інтерпретацію даних, підготовку статті до друку.*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Імунологічний статус хворих на ВІЛ-інфекцію з асоціацією ВЕБ. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.А. Кушнерова, О.О. Волікова, К.Ю. Литвин, О.А. Савченко. «Актуальні проблеми парентеральних інфекцій»: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 90-річчю кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, 24-25 жовтня 2013 року, м. Харків. Харків, Харківський національний медичний університет, 2013. С. 132-133. *Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію лабораторних даних, підготовку тез до друку.*

10. Значення деяких біохімічних маркерів в прогнозуванні ВІЛ-інфекції. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.О. Волікова, К.Ю. Литвин, О.А. Кушнерова, О.П. Шевченко, Л.В. Крячкова, І.М. Маргітїч. «Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини»: Х Ювілейна Південноукраїнська науково – практична конференція: тези доповідей, 9 квітня 2015 року, м. Одеса. Одеса: Одеський національний медичний університет, 2015. С. 60-61. *Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію лабораторних даних, розробку способу прогнозування, підготовку тез до друку.*

11. Зміни імунологічних показників та показників вірусного навантаження ВІЛ у хворих на ВІЛ-інфекцію з ко-інфекцією вірусом Епштейна–Барр. О.А. Кушнерова, Л.Р. Шостакович-Корецька, К.Ю. Литвин, О.О. Волікова. Матеріали третьої національної науково-практичної конференції, 2016 рік, м. Київ. Профілактична медицина. 2016. № 3-4 (27) (додаток). С. 80-81. *Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію лабораторних даних, підготовку тез до друку.*

12. Динаміка росту кількості CD4 Т-хелперів у ВІЛ-інфікованих як критерій ефективності ВААРТ. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.В. Шевельова, О.О. Волікова, К.Ю. Литвин, О.А. Кушнерова. «Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях»: Матеріали науково-практичної конференції, 6-7 квітня 2017 року, м. Київ. Київ: Українська військово-медична академія, 2017. С. 97-99. *Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію лабораторних даних, лікування пацієнтів, підготовку тез до друку.*

13. Аналіз перебігу ВІЛ-інфекції на тлі ко-інфекції вірусом Епштейн-Барр. О.А. Кушнерова, Л.Р. Шостакович-Корецька, К.Ю. Литвин, О.О. Волікова, О.В. Шевельова, Л.В. Тимофєєва, М.О. Турчин, О.М. Кравченко. «Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема»: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 19 травня 2017 року, м. Харків. Харків: Харківський національний медичний університет, 2017. С. 83-85. *Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію даних, підготовку тез до друку.*

14. Аналіз імунологічних змін у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із супутнім інфікуванням вірусом Епштейна-Барр. О.А. Кушнерова, Л.Р. Шостакович-Корецька, К.Ю. Литвин, О.О. Волікова, О.В. Шевельова, О.С. Рєзнік. «Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах»: Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», 5-6 жовтня 2017 року, м. Житомир. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2017. С. 89-90. *Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію лабораторних даних, підготовку тез до друку.*

15. Метод діагностики реактивації Епштейн-Барр – вірусної інфекції у хворих з Т-клітинним імунodefіцитом (ВІЛ-інфекцією). О.А. Кушнерова, Л.Р. Шостакович-Корецька, К.Ю. Литвин, О.О. Волікова. Установи-розробники: ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України, Укрмедпатентінформ МОЗ України. К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2013. № 259 - 2013, вип. 6. 4 с. *Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію даних, оформлення інформаційного листа.*

16. Спосіб раннього визначення прогресування ВІЛ-інфекції. Л.Р. Шостакович-Корецька, К.Ю. Литвин, О.О. Волікова, О.А. Кушнерова, І.О. Губар, О.В. Шевельова. Установи-розробники: ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України, Укрмедпатентінформ МОЗ України. К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2019. № 69 - 2019. 4 с. *Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію даних, оформлення інформаційного листа.*

17. Спосіб діагностики вірусу Епштейна-Барр. О.А. Кушнерова, Л.Р. Шостакович-Корецька, О.О. Волікова, К.Ю. Литвин. Пат. у 2013 04598 UA, МПК (2013.01) G01N 33/00; G01N 33/48 (2006.01); C12N 15/00; C12N 15/10 (2006.01). № 83751; Заявл. 12.04.2013; Опубл. 25.09.2013; Бюл. № 18. 4 с. *Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію даних, оформлення патенту.*

18. Спосіб діагностики Епштейн-Барр – вірусної інфекції. О.А. Кушнерова, Л.Р. Шостакович-Корецька, К.Ю. Литвин, О.О. Волікова. Реєстр. № 167/2/15. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження

досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Випуск 2. Т. 1. Київ, 2016. С. 135-136. *Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію лабораторних даних.*

АНОТАЦІЯ

Кушнієрова О.А. Клініко-патогенетичні особливості перебігу Епштейна-Барр вірусної інфекції у ВІЛ-інфікованих. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України. Харків, 2021.

З метою визначення клініко-патогенетичних особливостей Епштейна-Барр вірусної інфекції у пацієнтів з ВІЛ, оцінки впливу АРТ при означеній патології і розробки алгоритмів виявлення хронічної реактивованої ВЕБ-інфекції та прогнозування розвитку ВЕБ асоційованих лімфом, було проведено проспективне дослідження за участю 110 пацієнтів. Із обраної когорти хворих, 57 ВІЛ-інфікованих мали клініко-лабораторні підтвердження наявності ко-інфікування вірусом Епштейна-Барр, 53 хворих становили групу порівняння (ВІЛ-інфекція без ко-інфекції ВЕБ).

Встановлено, що Епштейна-Барр вірусна інфекція у пацієнтів з ВІЛ характеризується: значною кількістю випадків захворювання серед молодих осіб віком до 40 років (61,4 %), домінуванням парентерального шляху зараження ВІЛ (56,1 %); високим відсотком пацієнтів з захворюваннями, асоційованими з III та IV стадіями ВІЛ (86,0 %); збільшенням вірогідності виявлення високого вірусного навантаження ДНК ВЕБ в сироватці крові за високих титрів специфічних сумарних антитіл до VCA Ig G ВЕБ ($p < 0,001$); встановленими зв'язками між виявленням високих концентрацій в крові ДНК вірусу Епштейна-Барр та розвитком неходжкінських лімфом ($p = 0,002$). Відсутність АРТ терапії достовірно збільшує ризик розвитку лімфом ($p = 0,009$).

Встановлено, що антиретровірусна терапія позитивно впливає на перебіг ВІЛ-інфекції з ко-інфікуванням ВЕБ, що підтверджується достовірним зниженням кількісного вмісту ДНК ВЕБ в сироватці крові ($p < 0,001$); прямою кореляцією зростання рівня гемоглобіну, відносної та абсолютної кількості CD4⁺ лімфоцитів зі сприятливим прогнозом ($p = 0,027$; $p = 0,042$; $p = 0,016$ відповідно) та зворотною кореляцією між зниженням рівня Т-лімфоцитів CD3⁺ і лейкоцитів CD45⁺ за умови відсутності АРТ і розвитком несприятливого перебігу ко-інфекції ($p = 0,050$). Встановлено, що у 11,1% хворих на тлі АРТ при відсутності прийому протипухлинної хіміотерапії визначається регрес неходжкінських лімфом.

На підставі розроблених багатофакторних математичних моделей створено алгоритми виявлення хронічної реактивованої ВЕБ-інфекції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з діагностичною ефективністю 66,4-70,9 % та прогнозування високого ризику розвитку лімфом у пацієнтів з ко-інфекцією ВЕБ та ВІЛ за сумарною бальною оцінкою 7 показників із прогностичною точністю 91,0 %.

Ключові слова: інфекція, вірус Епштейна-Барр, вірус імунodefіциту людини, перебіг, патогенез, клініка, лікування, прогноз.

АННОТАЦІЯ

Кушнерова Е.А. Клинико-патогенетические особенности течения Эпштейна-Барр вирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных. –Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. –Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины. Харьков, 2021.

С целью определения клинико-патогенетических особенностей Эпштейна-Барр вирусной инфекции у пациентов с ВИЧ, оценки воздействия АРТ при указанной патологии и разработки алгоритмов выявления хронической реактивированной ВЭБ инфекции и прогнозирования развития ВЭБ ассоциированных лимфом, было проведено проспективное исследование с участием 110 пациентов. Из выбранной когорты больных, 57 ВИЧ - инфицированных имели клинико-лабораторные подтверждения наличия ко-инфекции вирусом Эпштейна-Барр, 53 больных составили группу сравнения (ВИЧ инфекция без ко-инфекции ВЭБ). Установлено, что Эпштейна-Барр вирусная инфекция у пациентов с ВИЧ характеризуется: значительным количеством случаев заболевания среди молодых людей в возрасте до 40 лет (61,4%), доминированием парентерального пути заражения ВИЧ (56,1%); высоким процентом пациентов с заболеваниями, ассоциированными с III и IV стадиями ВИЧ (86,0%); увеличением вероятности обнаружения высокой вирусной нагрузки ДНК ВЭБ в сыворотке крови при высоких титрах специфических суммарных антител к VCA Ig G ВЭБ ($p < 0,001$); установленными связями между обнаружением высоких концентраций в крови ДНК вируса Эпштейна-Барр и развитием неходжкинских лимфом ($p = 0,002$). Отсутствие АРТ терапии достоверно увеличивает риск развития лимфом ($p = 0,009$). Установлено, что антиретровирусная терапия положительно влияет на течение ВИЧ-инфекции с ко-инфицированием ВЭБ, что подтверждается достоверным снижением количественного содержания ДНК ВЭБ в сыворотке крови ($p < 0,001$); прямой корреляцией с увеличением уровня гемоглобина, относительным и абсолютным количеством CD4 + лимфоцитов с благоприятным прогнозом ($p = 0,027$; $p = 0,042$; $p = 0,016$ соответственно) и обратной корреляцией между снижением уровня Т-лимфоцитов CD3 + и лейкоцитов CD45 + при отсутствии АРТ и развитием неблагоприятного течения ко-инфекции ($p = 0,050$). Установлено, что у 11,1% больных на фоне АРТ при отсутствии приема противоопухолевой химиотерапии определяется регресс неходжкинских лимфом.

На основании разработанных многофакторных математических моделей созданы алгоритмы выявления хронической реактивированной ВЭБ инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов с диагностической эффективностью 66,4-70,9% и прогнозирования высокого риска развития лимфом у пациентов с ко-инфекцией ВЭБ и ВИЧ с суммарной балльной оценкой по 7 показателям с прогностической точностью 91,0%.

Ключевые слова: инфекция, вирус Эпштейна-Барр, вирус иммунодефицита человека, течение, патогенез, клиника, лечение, прогноз.

SUMMARY

Kushnierova O.A. Clinical and pathogenetic features of the Epstein-Barr viral infection course in HIV-infected patients. –Manuscript.

The dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences (PhD) in specialty 14.01.13 – infection diseases. Kharkiv Medical Academy of Postgraduate of Education Ministry of Health of Ukraine. Kharkiv, 2021.

In a prospective comparative observational study to determine the characteristics of the course of HIV infection combined a chronic reactivated EBV infection 110 HIV patients were recruited, of these 57 patients who had clinical and laboratory confirmation of the presence of co-infection with the Epstein-Barr virus (main group) and 53 HIV-infected without co-infection EBV infections (comparison group).

The research stages included the study of epidemiological, demographic and clinical and laboratory characteristics of EBV infection in patients with HIV; determination of options for clinical and laboratory presentation of EBV -associated lymphomas and risk factors for their development; analysis of the nature of relationships between clinical patterns, immunological and virological parameters in patients with co-infection with EBV and HIV, taking into account ART; assessment of the effect of ART on virological and immunological parameters in patients with EBV and HIV co-infection; identification of the most informative predictors of unfavorable course of the disease and development of algorithms for early detection of a chronic reactivated EBV infection, and predicting the development of EBV- associated lymphomas in patients with HIV and EBV co-infection.

The main group included 57 HIV-infected patients with EBV co-infection, including 29 men (50,9%) and 28 (49,1%) women aged from 26 to 57 years (mean age $38,4 \pm 1,0$ years). Eight patients (14,0%) had clinical stages I-II, 35 patients (61,4%) had clinical stage III and 14 patients (24,6%) had clinical stage IV. The average length of stay of patients registered for HIV infection in this group was $3,9 \pm 0,4$ years; the predominant route of HIV infection is parenteral (32 patients – 56,1%). The main group were divided into 2 subgroups. The first subgroup (subgroup 1A) included 38 patients who were receiving antiretroviral therapy at the time of the study. Antiretroviral therapy was prescribed according to the recommendations of the clinical protocol for the treatment of HIV infection in adults and adolescents, approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine from 12.07.2010 № 551. The second subgroup (1B) included HIV-infected

patients with EBV co-infection who were not receiving ART at the time of the study, but who were planning to prescribe antiretroviral drugs in the near future.

The comparison group was formed of 53 patients with HIV infection without clinical and laboratory signs of the presence of replicative forms of EBV infection. Men accounted for 64,2% (34 patients), women – 35,8% (19 patients), the average age is $37,8 \pm 0,8$ years. Eight patients (15,1%) had clinical stage I-II, 28 patients (52,8%) had clinical stage III, and 17 patients (32,1%) had stage IV disease. The predominant route of HIV infection was also parenteral - 36 (67,9%). 36 (67,9%) patients received ART.

Both groups of HIV-infected patients were statistically compared by age ($p=0,653$), sex ($p=0,160$), length of stay under surveillance for HIV infection ($p=0,435$), routes of infection ($p=0,204$), number of patients, who received ART ($p=0,888$), and the distribution by clinical stages of HIV infection ($p=0,820$).

It was found that Epstein-Barr virus infection in HIV patients is characterized by: a significant number of cases among young people under the age of 40 (61,4%), the dominance of the parenteral route of HIV infection (56,1%), a high percentage of patients with stage III and IV HIV-associated diseases (86,0%), increasing the probability of detecting a high viral load of EBV DNA in the serum at high titers of specific total antibodies to VCA Ig G EBV ($p < 0,001$), established links between the detection of high concentrations of Epstein-Barr virus DNA in the blood and the development of non-Hodgkin's lymphoma ($p=0,002$).

It was determined that among patients with co-infection of EBV and HIV, men have a higher risk of developing EBV -induced lymphoma ($r=0,33$, $p=0,012$); the probability of developing lymphomas increases with the appearance of specific total capsid antibodies to VCA IgG EBV ($r=0,27$, $p=0,042$) and with the titer of antibodies EBNA EBV IgG > 2 ($r=0,25$, $p=0,050$); decrease in absolute values of lymphocytes (CD3+) ($r= -0,28$, $p=0,032$), leukocytes (CD45+) ($r= -0,30$, $p=0,024$) and CD4+ lymphocytes ($r= -0,26$, $p=0,049$).

It was found that antiretroviral therapy has a positive effect on the course of HIV infection with co-infection of EBV, which is confirmed by a significant decrease in the quantitative content of EBV DNA in serum ($p < 0,001$); a direct correlation between the increase in hemoglobin, relative and absolute number of CD4+ lymphocytes with a favorable prognosis ($p=0,027$; $p=0,042$; $p=0,016$, respectively) and the inverse correlation between a decrease in T3 lymphocytes CD3+ and leukocytes CD45+ in the absence of ART and the development of adverse co-infection ($p=0,050$). Studies have shown that in 11,1% of patients with ART in the absence of antitumor chemotherapy is determined by the regression of non-Hodgkin's lymphoma.

On the basis of the developed multifactorial mathematical models, algorithms were created for detecting chronic reactivated EBV infection in HIV-infected patients with a diagnostic efficiency of 66,4-70,9% and predicting a high risk of developing lymphomas in patients with EBV and HIV co-infection according to a total score of 7 indicators with a predictive accuracy of 91,0%.

Key words: infection, Epstein-Barr virus, human immunodeficiency virus, course, pathogenesis, clinical picture, treatment, prognosis.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АРТ	– антиретровірусна терапія
ВЕБ	– вірус Епштейна-Барр
ВІЛ	– вірус імунодефіциту людини
ВН	– вірусне навантаження
ВПГ - 1+2	– вірус простого герпесу 1+2 типу
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ЗТС	– ламівудин
ІФА	– імуноферментний аналіз
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
РНК	– рибонуклеїнова кислота
ЦНС	– центральна нервова система
At.	–антитіла
AZT	– зидовудин
CD4+	– CD4+ Т-лімфоцити
CD3+	– CD3+ Т-лімфоцити
CD45+	– CD45+ лейкоцити
d4T	– ставудін
EA-IgG	– early antigens – immunoglobulin G
EBNA- IgG	– Epstein-Barr nuclear antigens– immunoglobulin G
EBV	– Epshtein-Barr virus (вірус Епштейна-Барр)
EFV	– ефавіренц
LPV/r	– лопінавір / ритонавір
TDF	– тенофовір
UNAIDS	– Об'єднана програма Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІД
VCA-IgM, G	– viral capsid antigens – immunoglobulin M,G