

УДК:616.98:578.828+616.993.192.1+612.018 +615.281.8

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.97061

ПОКРАЩЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ІМУНІТЕТУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ З ХРОНІЧНОЮ ТОКСОПЛАЗМОВОЮ ІНВАЗІЄЮ ТА НЕДОСТАТНЬОЮ ІМУНОРЕКОНСТИТУЦІЄЮ НА ТЛІ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ ПРЕПАРАТУ РИБОНУКЛЕЇНОВОЇ КИСЛОТИ

© І. Г. Грижак, Б. М. Дикий, О. Я. Пришляк, Р. С. Остяк, З. Ю. Ткачук

Встановлено, що у ВІЛ-інфікованих осіб із токсоплазмозом були підвищеними рівні цитокінів: TNF- α , INF- γ , ІЛ-4, ІЛ-10. Після застосування препарату рибонуклеїнової кислоти впродовж 1 місяця спостерігалось зростання рівнів ІЛ-2 та INF- γ , натомість, знижувався TNF- α . Після 3-го місяця лікування знизилися рівні ІЛ-10 та TNF- α , зростає кількість CD4+Т-лімфоцитів та усувається ризик токсоплазмозного енцефаліту

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, токсоплазмозна інвазія, токсоплазмоз мозку, імунореабілітація, антиретровірусна терапія, препарат рибонуклеїнової кислоти

1. Вступ

Незважаючи на ефективну супресію вірусного геному високоактивною антиретровірусною терапією (АРТ), у деяких ВІЛ-інфікованих хворих утримуються низькі рівні CD4+<100 клітин в 1 мкл крові навіть через 3 роки від початку лікування [1]. Подібна дискордантність імунологічної та вірусологічної ефективності асоціюється із підвищеною смертністю пацієнтів, якщо її причиною є низька прихильність до терапії [2]. В іншому разі, вона може асоціюватися і з більш сприятливим прогнозом [3]. В патогенезі ВІЛ індукованого імунодефіциту важливим є баланс між щоденними втратами CD4+Т-лімфоцитів та кількістю лімфоцитів, які поступають із кісткового мозку. Функціональний стан останнього повинен бути достатньо високим, щоб кількість CD4+клітин підтримувалася на рівні >500 клітин в 1 мкл крові. Встановлено, що прогресуюче виснаження популяції CD4+Т клітин в крові, пов'язане зі значною їх втратою в лімфоїдних структурах кишкового тракту під час гострої інфекції [4] та порушення лімфопоезу з дозріванням Т-лімфоцитів в хронічну стадію ВІЛ-інфекції є важливими умовами розвитку СНІДу [5]. Хронічна імунна активація, що характеризується підвищеною експресією прозапальних цитокінів, які включають інтерферони I-го типу, ІЛ-6, трансформуючий фактор росту-бета, ІЛ-8, ІЛ-1 α і ІЛ-1 β , сироваткові маркери запалення (секреторний CD14, С-реактивний білок, цистатин-С, D-димери), разом із активацією системи згортання крові [6] має велике значення як у прогресуванні хвороби [7], так і в недостатній імунореконституції на тлі АРТ [7, 8]. Маркером прогресування також може слугувати взаємний баланс цитокінів INF- γ і ІЛ-2. Так, домінування INF- γ характерне для швидкої прогресії імунодефіциту, а домінування ІЛ-2 – для повільної [8, 9]. Таким чином, недостатня реконституція імунної системи в осіб, які отримують АРТ, разом із системною імунною активацією, з одного боку створює умови для

появи різноманітних опортуністичних захворювань, а з іншого вимагає пошуку додаткових заходів для імунокорекції.

2. Обґрунтування дослідження

У ВІЛ-інфікованих осіб, які інвазовані *Toxoplasma gondii*, прогресування імунодефіциту може створювати загрозу появи токсоплазмозного ураження головного мозку. Більше того, в організмі осіб із зазначеною інвазією виникає додаткова імунопатологія. Насамперед, *Toxoplasma gondii* пригнічує ефекти IFN- γ щодо інтерферон-гама залежної активації генів [10]; блокує експресію мРНК і протеїну головного комплексу гістосумісності класу II [11, 12]. Мікробостатичний ефект стосовно внутрішньоклітинних паразитів пов'язаний із синтезом неорганічного оксиду нітрогенію (NO) із молекули L-аргініну як в активованих моноцитах [13], так і в мікрогліальних клітинах мозку мишей, обролених INF- γ та TNF- α [14, 15]. Зазначені цитокіни важливі в проти-паразитарному захисті, оскільки дослідники показали, що під їхнім впливом в культурі гладком'язових клітинах судин помітно підвищувалася експресія мРНК синтази азоту та синтез неорганічного оксиду азоту [16]. Для антитоксоплазматичного ефекту через індукцію синтезу неорганічного NO потрібний вплив комплексу цитокінів, однак, головним чинником є INF- γ , а допоміжними – TNF- α та ІЛ-1 [17]. З іншого боку, відомо, що *Toxoplasma gondii* володіє численними механізмами уникнення імунного контролю. Інвазовані макрофаги втрачають здатність відповідати на стимуляцію ІЛ-12 та TNF- α , через те, що паразит інгібує внутрішньоклітинні сигнальні молекули – транскрипційний фактор (NF- κ B), INF-регуляторний фактор 1 і перетворювача сигналів і активаторів транскрипції-1 (STAT-1) [18].

Велику роль в активації токсоплазм відіграє також і ІЛ – 10, рівень якого, назагал, зростає як у ВІЛ-інфікованих, так і в інвазованих *Toxoplasma gondii* осіб. У культурі спленоцитів мишей уражених токсо-

плазмами виявлено зниження рівнів IFN- γ та IFN- γ мРНК та підвищення ІЛ-10. Вважається, що останній може мати критичне значення в розвитку імуносупресії викликаній внутрішньоклітинним паразитом [19]. У свою чергу підвищені рівні ІЛ-10 у ВІЛ-інфікованих осіб посилюють процеси програмованої смерті-1 та порушують функцію CD4+ Т-клітин [20].

Тому додаткова корекція імунопатологічних змін в організмі ВІЛ-інфікованих осіб можливо є необхідною для покращення результатів АРТ [21]. Препарати на основі дріжджової рибонуклеїнової кислоти (РНК) можуть бути корисними, оскільки володіють вираженою стимулювальною дією на кістково-мозкове кровотворення, міграцію стовбурових клітин з кісткового мозку та покращують функціональний стан імункомпетентних клітин [22]. Під впливом препарату рибонуклеїнової кислоти зростає внутрішньоклітинний вміст РНК, білків і глікогену, посилюється хемотаксис, активність лізосомальних ферментів, завершеність фагоцитозу макрофагами. У людей з набутими імунodefіцитами різноманітного походження препарат РНК нормалізує рівні Т-хелперів, Т-супресорів, В-клітин та покращує їх функціональну активність, усуває дисбаланс популяцій лімфоцитів; сприяє зростанню рівня ендogenous інтерферону, сироваткових імунoglobulinів класів G, A, M [23]. В деяких дослідженнях уже було показано, що застосування нуклексу покращує показники клітинного імунітету у хворих на вірусні гепатити [24], а також у ВІЛ-інфікованих осіб, які не мали прихильності до невідкладного призначення АРТ, призводило до деякого підвищення рівня CD4+Т-лімфоцитів у периферійній крові, разом із зниженням вірусного навантаження, а також позитивно змінювався цитокіновий профіль крові [25, 26]. Залишається нез'ясованим, який існує вплив хронічної токсоплазмозової інвазії на баланс важливих прозапальних та проти-запальних цитокінів у ВІЛ-інфікованих осіб, які отримують АРТ та зміни їх рівнів на тлі застосування препарату рибонуклеїнової кислоти.

3. Мета дослідження

Вивчити можливість додаткової корекції імунологічного дисбалансу препаратом рибонуклеїнової кислоти у ВІЛ-інфікованих осіб, які інвазовані *Toxoplasma gondii*, що отримують антиретровірусну терапію і не досягли імунореконституції.

4. Матеріали і методи

Під спостереженням в обласному Івано-Франківському центрі профілактики і боротьби зі СНІДом знаходилися 60 ВІЛ-інфікованих осіб, віком 36–56 років (в середньому – 38,7 \pm 1,2 років), поділені на дві однорідні за віком і стадіями хвороби групи: 30 осіб отримували препарат рибонуклеїнової кислоти в капсулах по 250 мг («Нуклекс», реєстраційний № UA/5066/01/02 від 30.04.2010 по 30.04.2015; № UA/5066/01/02 від 15.07.2015 до 15.07.2020) у дозі 1500 мг на день – 1 місяць, а наступні 2-й і 3-й місяць по 750 мг на день. Інша група з 30 пацієнтів препарат

не отримували. Пацієнти частково рандомізовані у випадковому порядку направлення і поступлення в стаціонар з приводу обстеження і лікування. Після дообстеження і уточнення діагнозу кожен другий пацієнт отримував препарат, розпочинаючи його вживання на стаціонарному етапі і продовжуючи на амбулаторному. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: серопозитивний статус щодо токсоплазмозу, CD4+Т-лімфоцитів <350 кл в 1 мкл крові, вживання антиретровірусної терапії не менше 6 місяців. Критеріями виключення були: захворювання на активні прояви туберкульозу будь-якої локалізації, саркома Капоши й інші види онкопатології, інші тяжкі опортуністичні захворювання в період інтенсивного лікування. У хворих діагностовано наступні стадії ВІЛ – інфекції: IV-а – в 35-ти осіб, III-я – в 12-ти, II – в 8-ми і I-а – в 5-ти. Усім пацієнтам через 1 місяць лікування і 3 місяців лікування проводився моніторинг клінічних даних, гематологічних, біохімічних, імунологічних, показників. Пацієнтам в обох групах визначали рівні інтерлейкінів: ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10, ІНФ- γ , TNF- α та імунoglobulinів ІgG, ІgM, ІgA за допомогою імуно-ферментного аналізу (тест системи «Вектор-Бест», Росія), цитофлуориметричним методом визначали кількість CD4+Т-лімфоцитів через 1 та через 3 місяці. За пацієнтами продовжували клінічне спостереження впродовж 2-х років по завершенню дослідження. Комплексне імунологічне обстеження та лікування пацієнтів з включенням препарату рибонуклеїнової кислоти проводили за добровільною поінформованою письмовою згодою пацієнта. Статистична обробка матеріалу здійснена в програмі Microsoft Office Excel 2003 [27].

5. Результати дослідження

Група пацієнтів (30 осіб), які отримували нуклекс мали різні стадії ВІЛ-інфекції: I-а – у 3-х пацієнтів; II-га – у 6-ти; III-я – у 5-х та IV-а – у 16-ти. Із діагнозом залишкових змін туберкульозу легень (ЗЗТБ) було 5 осіб. У цій групі хворих часто зустрічалися супутні хронічні гепатити: гепатит В – у 2-х, С – у 2-х, В+С – у 8-ми, криптогенний – у 2-х. Рівень CD4+Т-лімфоцитів у середньому становив 271,89 \pm 21,75 клітин/мкл крові (min=31, max=455 клітин/мкл).

Пацієнти в 2-й групі, які не отримували рибонуклеїнової кислоти, також мали різні стадії ВІЛ-інфекції: I-ша – у 2-х; II-га – у 2-х; III-я – у 7-ми та IV-а – у 19-ти. У хворих середній рівень CD4+Т-лімфоцитів становив 220,93 \pm 34,35 (min=3, max=474 клітин/мкл). У цій групі хворих також поширеними були супутні хронічні гепатити: гепатит В – у 2-х, гепатит С – у 3-х, гепатит В+С – у 6-ти, токсичний – у 1-го, криптогенний – у 4-х. ЗЗТБ легень діагностовано у 3-х пацієнтів.

Як видно з даних, представлених у табл. 1, у всіх обстежених ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які мали серопозитивний статус щодо токсоплазмозової інвазії, виявлено виражене зниження рівня CD4+Т-лімфоцитів до 246,41 \pm 27,22 кл/мкл крові порівняно з 1105,5 \pm 33,92 кл/мкл – у здорових осіб, що характеризувало імунodefіцит спричинений ВІЛ ($p < 0,001$).

Показники інтерлейкінів показували різнонаправлені зміни, що свідчили про поліклональну активацію різного роду імуніцитів. Порівняно зі здоровими особами, підвищеними були як прозапальні (TNF- α , INF- γ), так і протизапальні цитокіни (ІЛ-4, ІЛ-10). Так, у хворих TNF- α становив $2,47 \pm 0,11$ пг/мл проти $1,90 \pm 0,04$ пг/мл, $P < 0,001$; INF- γ – $10,82 \pm 0,38$ пг/мл проти $4,13 \pm 0,12$ пг/мл, $P < 0,001$; ІЛ-4 – $1,74 \pm 0,08$ пг/мл проти $0,81 \pm 0,09$ пг/мл, $P < 0,001$ та ІЛ-10 – $11,64 \pm 0,31$ пг/мл проти $6,70 \pm 0,13$, $P < 0,001$.

Таблиця 1

Імунологічний статус ВІЛ-інфікованих пацієнтів, інвазованих токсоплазмами

Показники	Здорові особи (n=30)	ВІЛ-інфіковані особи (n=60)
CD4+Т-лімфоцити (кл/мкл крові)	1105,5 \pm 33,92	246,41 \pm 27,22*
ІЛ-2 (пг/мл)	2,70 \pm 0,07	2,68 \pm 0,11
ІЛ-4 (пг/мл)	0,81 \pm 0,09	1,74 \pm 0,08*
ІЛ-10 (пг/мл)	6,70 \pm 0,13	11,64 \pm 0,31*
TNF- α (пг/мл)	1,90 \pm 0,04	2,47 \pm 0,11*
INF- γ (пг/мл)	4,13 \pm 0,12	10,82 \pm 0,38*
IgG (г/л)	14,30 \pm 0,94	19,20 \pm 0,34*
IgA (г/л)	2,51 \pm 0,12	3,63 \pm 0,12
IgM (г/л)	2,31 \pm 0,17	2,42 \pm 0,07

Примітки: * – позначені показники, які достовірно відрізнялися від показників у групі здорових осіб ($P < 0,001$)

Як видно з даних, представлених у табл. 2, у групі ВІЛ-інфікованих осіб, які отримували препарат рибонуклеїнової кислоти після 1-го місяця лікування рівень CD4+ Т-лімфоцитів мав тенденцію до зростання, яка стала значущою вже наприкінці 3-го місяця ($394,67 \pm 25,32$ пг/мл проти $271,89 \pm 21,75$ пг/мл до лікування, $P_1 < 0,001$) та перевищував показник, що був у групі осіб, які не отримували препарат ($394,67 \pm 25,32$ пг/мл проти $295,73 \pm 33,18$ пг/мл, $P_2 < 0,05$).

Після першого місяця лікування (табл. 2) у хворих, які отримували препарат, порівняно з групою, які його не отримували, спостерігалось підвищення показників ІЛ-2 ($2,83 \pm 0,11$ пг/мл проти $2,28 \pm 0,11$ пг/мл, $P < 0,001$), тим більше, що в групі, де хворі не отримували препарат рівень інтерлейкіну навіть знижувався з $2,68 \pm 0,16$ пг/мл перед початком лікування до $2,28 \pm 0,11$ пг/мл – через 1 місяць лікування, $P < 0,05$. Мало місце зниження показників TNF- α до $2,25 \pm 0,08$ пг/мл, не тільки в порівнянні з початковим – $2,54 \pm 0,08$ пг/мл, $P < 0,05$, але й, у порівнянні з показником у групі, які препарат не отримували, – $2,50 \pm 0,09$ пг/мл, $P < 0,05$. Зниження стосувалося і активності ІЛ-10 в 1,6 рази, порівняно з рівнем до лікування ($7,51 \pm 0,24$ пг/мл проти $11,72 \pm$

$\pm 0,38$ пг/мл, $P < 0,001$) та в 1,4 рази, порівняно з групою порівняння ($7,51 \pm 0,24$ пг/мл проти $10,28 \pm 0,31$ пг/мл, $P < 0,001$), хоча в останній групі на тлі базисної терапії показник ІЛ-10 також дещо знизився ($10,28 \pm 0,31$ пг/мл проти $11,56 \pm 0,44$ пг/мл, $P < 0,05$). Рівень INF- γ , навпаки, зріс з $10,15 \pm 0,34$ пг/мл до $11,29 \pm 0,25$ пг/мл, $P < 0,01$, та перевищував аналогічний показник у групі порівняння – $9,98 \pm 0,26$ пг/мл, $P < 0,001$.

Після 3-го місяця лікування в обох групах відрізнялися показники ІЛ-10, TNF- α та INF- γ (табл. 2). Так, в групі хворих, які отримували препарат РНК, порівняно із групою осіб, які його не отримували, рівень ІЛ-10 знизився ($7,73 \pm 0,22$ пг/мл проти $9,83 \pm 0,30$ пг/мл, $P < 0,001$) і навіть був нижчим від показника, який був до лікування ($7,73 \pm 0,22$ пг/мл проти $11,72 \pm 0,38$ пг/мл, $P < 0,001$). Також знизився рівень TNF- α і став меншим від показника в групі порівняння ($2,23 \pm 0,10$ пг/мл проти $2,53 \pm 0,09$ пг/мл, $P < 0,05$) та від показника до лікування ($2,23 \pm 0,10$ пг/мл проти $2,54 \pm 0,08$ пг/мл, $P < 0,05$); INF- γ перевищував показника у групі порівняння ($10,37 \pm 0,11$ пг/мл проти $9,86 \pm 0,20$ пг/мл, $P < 0,05$).

В групі пацієнтів, які не отримували препарат, в період 2–3 місяців спостереження виник рецидив ТЕ у 2-х пацієнтів, перший епізод якого був діагностований ще перед початком АРТ.

Таблиця 2

Зміни імунологічних показників у ВІЛ-інфікованих осіб, серопозитивних на токсоплазмоз, під впливом препарату рибонуклеїнової кислоти

Показники	ВІЛ-інфіковані особи (n=60)			
	Групи хворих	До лікування	Через 1 місяць лікування	Через 3 місяці лікування
CD4+ Т-лімфоцити	I	271,89 \pm 21,75	320,27 \pm 22,16	394,67 \pm 25,32***##
	II	220,93 \pm 34,35	258,81 \pm 26,39	295,73 \pm 33,18
ІЛ-2 (пг/мл)	I	2,66 \pm 0,13	2,83 \pm 0,11###	2,67 \pm 0,08
	II	2,68 \pm 0,16	2,28 \pm 0,11*	2,40 \pm 0,12
ІЛ-4 (пг/мл)	I	1,66 \pm 0,11	1,92 \pm 0,44	1,92 \pm 0,47
	II	1,84 \pm 0,09	1,86 \pm 0,16	2,07 \pm 0,11
ІЛ-10 (пг/мл)	I	11,72 \pm 0,38	7,51 \pm 0,24***###	7,73 \pm 0,22***###
	II	11,56 \pm 0,44	10,28 \pm 0,31*	9,83 \pm 0,30**
TNF- α (пг/мл)	I	2,54 \pm 0,08	2,25 \pm 0,08**	2,23 \pm 0,10**
	II	2,41 \pm 0,15	2,50 \pm 0,09	2,53 \pm 0,09
INF- γ (пг/мл)	I	10,15 \pm 0,34	11,29 \pm 0,25***###	10,37 \pm 0,11#
	II	10,97 \pm 0,52	9,98 \pm 0,26	9,86 \pm 0,20
IgG (г/л)	I	19,40 \pm 0,52	18,11 \pm 0,65	18,25 \pm 0,74
	II	18,96 \pm 0,53	19,32 \pm 0,48	19,87 \pm 0,45
IgA (г/л)	I	3,13 \pm 0,16	2,90 \pm 0,10	2,77 \pm 0,10
	II	3,02 \pm 0,14	2,92 \pm 0,13	2,84 \pm 0,13
IgM (г/л)	I	2,45 \pm 0,10	2,45 \pm 0,08	2,35 \pm 0,08
	II	2,38 \pm 0,09	2,40 \pm 0,08	2,21 \pm 0,10

Примітки: * – позначена достовірна різниця між показниками після лікування і до лікування, $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$, *** – $P_1 < 0,001$. # – позначена достовірна різниця між показниками у групах порівняння після зазначеного періоду лікування, $P < 0,05$; ## – $P < 0,01$; ### – $P_1 < 0,001$

Після основного терміну спостереження пацієнти були під загальним диспансерним наглядом ще 2 роки. Через 1 рік у пацієнтів, які отримували препарат РНК зберігалася підвищена кількість CD4+Т-лімфоцитів, порівняно із хворими, які не його не вживали (445,76±32,83 кл/мкл проти 347,29±±29,18 кл/мкл). Проте, вже через 2 роки показники у двох групах спостереження зрівнялися (398,65±±26,52 кл/мкл проти 374,12±21,19 кл/мкл – у групі, які не отримували нуклексу).

6. Обговорення результатів дослідження

Імунопатологія, яка індукується ВІЛ є доволі широкопланова і полягає не тільки в зниженні кількості CD4+Т-лімфоцитів. Виявлені у хворих функціональні зміни активності прозапальних і проти-запальних цитокінів свідчать про поліклональну активацію імунокомпетентних клітин. Так, підвищений рівень ІЛ-4 – про активацію Т-хелперів 2-го порядку, ІNF- γ – активацію Т-хелперів-1-го порядку. Рівень ІЛ-2 хоча залишався нормальним, але на тлі вираженого зниження кількості CD4+Т-лімфоцитів також може свідчити в користь активації цієї популяції клітин. Високий рівень ІЛ-10, TNF- α – ймовірно виник через функціональну активність макрофагів. З огляду на такий цитокіновий дисбаланс у хворих, виникають сприятливі умови для реактивації опортуністів, насамперед, тосоплазмозової інфекції. Подальший перебіг ВІЛ-інфекції та імунологічні показники відрізнялися в групах пацієнтів, які отримували препарат РНК і, які його не отримували. Так, в групі хворих, які застосовували препарат переважав показник ІNF- γ і меншими виявилися рівні ІЛ-10, TNF- α , що свідчило про більш оптимальний

баланс цитокінів, а саме, зменшився супресивний вплив ІЛ-10 на Т-хелпери 1 порядку, що проявилось в зростанні ІNF- γ , необхідного для захисту від активних форм токсоплазм. На цьому тлі знизилася показники неспецифічного запального чинника TNF- α . Зазначені зміни, які відбувалися під впливом препарату РНК, відображають збалансованість реципрокної взаємодії популяцій Т-хелперів та макрофагів [28]. Прогностично позитивним для пацієнтів, які отримали препарат упродовж 3-х місяців, було стабільне підвищення кількості CD4+Т-лімфоцитів, що утримувалося не менше 1 року. Переконливим фактом позитивних імунологічних змін в організмі ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували АРТ і додатково ще препарат РНК було те, що жоден з них не захворів на ТЕ впродовж спостереження, натомість, у групі порівняння, у 2-х пацієнтів розвинувся його рецидив.

7. Висновки

1. У ВІЛ-інфікованих осіб із позитивним серологічним статусом стосовно *Toxoplasma gondii* додатково до антиретровірусної терапії застосування препарату рибонуклеїнової кислоти сприяло зростанню CD4+Т-лімфоцитів в периферійній крові через 1 місяць і через 3 місяці лікування, яке стійко утримувалося впродовж 1 року.

2. Препарат рибонуклеїнової кислоти призвів до підвищення рівня ІЛ-2, ІNF- γ та зниження підвищених рівнів ІЛ-10, TNF- α .

3. Застосування препарату рибонуклеїнової кислоти посприяло попередженню розвитку токсоплазмозного енцефаліту в осіб із серопозитивним статусом стосовно токсоплазмозової інвазії.

Література

1. Banu, A. Immunological failure despite virological suppression in HIV seropositive individuals on antiretroviral therapy [Text] / A. Banu, P. Chandrashekhara, B. Prabhakar, H. Pavithra, S. Sastri // Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS. – 2011. – Vol. 32, Issue 2. – P. 94–98. doi: 10.4103/0253-7184.85412
2. Moore, D. M. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy [Text] / D. M. Moore, R. S. Hogg, B. Yip, E. Wood, M. Tyndall, P. Braitstein, J. S. G. Montaner // JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2005. – Vol. 40, Issue 3. – P. 288–293. doi: 10.1097/01.qai.0000182847.38098.d1
3. Onen, N. Sub-optimal CD4 recovery on long-term suppressive highly active antiretroviral therapy is associated with favourable outcome [Text] / N. Onen, E. Overton, R. Presti, C. Blair, W. Powderly, K. Mondy // HIV Medicine. – 2009. – Vol. 10, Issue 7. – P. 439–446. doi: 10.1111/j.1468-1293.2009.00711.x
4. Levy, J. A. HIV pathogenesis and long-term survival [Text] / J. A. Levy // AIDS. – 1993. – Vol. 7, Issue 11. – P. 1401–1410. doi: 10.1097/00002030-199311000-00001
5. Sauce, D. HIV disease progression despite suppression of viral replication is associated with exhaustion of lymphopoiesis [Text] / D. Sauce, M. Larsen, S. Fastenackels, M. Pauchard, H. Ait-Mohand, L. Schneider et. al. // Blood. – 2011. – Vol. 117, Issue 19. – P. 5142–5151. doi: 10.1182/blood-2011-01-331306
6. Miedema, F. Immune Activation and Collateral Damage in AIDS Pathogenesis [Text] / F. Miedema, M. D. Hazenberg, K. Tesselaar, D. van Baarle, R. J. de Boer, J. A. M. Borghans // Frontiers in Immunology. – 2013. – Vol. 4. – P. 298. doi: 10.3389/fimmu.2013.00298
7. Deeks, S. G. Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+T-cell changes independent of viral load [Text] / S. G. Deeks, C. M. R. Kitchen, L. Liu, H. Guo, R. Gascon, A. B. Narvaez et. al. // Blood. – 2004. – Vol. 104, Issue 4. – P. 942–947. doi: 10.1182/blood-2003-09-3333
8. Hunt, P. W. T-cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy [Text] / P. W. Hunt, J. N. Martin, E. Sinclair, B. Brecht, E. Hagos, H. Lam-
piris, S. G. Deeks // The Journal of Infectious Diseases. – 2003. – Vol. 187, Issue 10. – P. 1534–1543. doi: 10.1086/374786

9. Douek, D. C. Emerging Concepts in the Immunopathogenesis of AIDS [Text] / D. C. Douek, M. Roederer, R. A. Koup // Annual Review of Medicine. – 2009. – Vol. 60, Issue 11. – P. 471–484. doi: 10.1146/annurev.med.60.041807.123549
10. Kim, S. K. Toxoplasma gondii dysregulates IFN-gamma-inducible gene expression in human fibroblasts: insights from a genome-wide transcriptional profiling [Text] / S. K. Kim, A. E. Fouts, J. C. Boothroyd // The Journal of Immunology. – 2007. – Vol. 178, Issue 8. – P. 5154–5165. doi: 10.4049/jimmunol.178.8.5154
11. Lang, C. Diverse mechanisms employed by Toxoplasma gondii to inhibit IFN-gamma-induced major histocompatibility complex class II gene expression [Text] / C. Lang, M. Algnier, N. Beinert, U. Groß, C. G. K. Luder // Microbes and Infection. – 2006. – Vol. 8, Issue 8. – P. 1994–2005. doi: 10.1016/j.micinf.2006.02.031
12. Luder, C. G. Toxoplasma gondii down-regulates MHC class II gene expression and antigen presentation by murine macrophages via interference with nuclear translocation of STAT1alpha [Text] / C. G. Luder, W. Walter, B. Beuerle, M. J. Maeurer, U. Gross // European Journal of Immunology. – 2001. – Vol. 31, Issue 5. – P. 1475–1484. – Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11465104> doi: 10.1002/1521-4141(200105)31:5<1475::aid-immu1475>3.0.co;2-c
13. Adams, L. B. Microbiostatic effect of murine-activated macrophages for Toxoplasma gondii. Role for synthesis of inorganic nitrogen oxides from L-arginine [Text] / L. B. Adams, J. B. Hibbs, R. R. Taintor, J. L. Krahenbuhl // Journal of immunology. – 1990. – Vol. 144, Issue 7. – P. 2725–2729. – Available at: <http://www.jimmunol.org/content/144/7/2725>
14. Jun, C. D. Nitric oxide mediates the toxoplasmatatic activity of murine microglial cells in vitro [Text] / C. D. Jun, S. H. Kim, C. T. Soh, S. S. Kang, H. T. Chung // Immunological Investigations. – 1993. – Vol. 22, Issue 8. – P. 487–501. doi: 10.3109/08820139309084178
15. Chao, C. C. Activated microglia inhibit multiplication of Toxoplasma gondii via a nitric oxide mechanism [Text] / C. C. Chao, W. R. Anderson, S. Hu, G. Gekker, A. Martella, P. K. Peterson // Clinical Immunology and Immunopathology. – 1993. – Vol. 67, Issue 2. – P. 178–183. doi: 10.1006/clin.1993.1062
16. Koide, M. Cytokine-induced expression of an inducible type of nitric oxide synthase gene in cultured vascular smooth muscle cells [Text] / M. Koide, Y. Kawahara, T. Tsuda, M. Yokoyama // FEBS Letters. – 1993. – Vol. 318, Issue 3. – P. 213–217. doi: 10.1016/0014-5793(93)80514-u
17. Langermans, J. A. IFN-gamma-induced L-arginine-dependent toxoplasmatatic activity in murine peritoneal macrophages is mediated by endogenous tumor necrosis factor-alpha [Text] / J. A. Langermans, M. E. Hulst Vander, P. H. Nibbering, P. S. Hiemstra, L. Fransen, R. Van Furth // Journal of immunology. – 1992. – Vol. 148, Issue 2. – P. 568–574. – Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1729374>
18. Zhao, Z. Y. Virulent Toxoplasma gondii evade immunity-related GTPase-mediated parasite vacuole disruption within primed macrophages [Text] / Z. Y. Zhao, D. J. P. Ferguson, D. C. Wilson, J. C. Howard, L. D. Sibley, G. S. Yap // Journal of immunology. – 2009. – Vol. 182, Issue 6. – P. 3775–3781. – Available at: <http://www.jimmunol.org/content/182/6/3775> doi: 10.4049/jimmunol.0804190
19. Khan, I. A. IL-10 mediates immunosuppression following primary infection with Toxoplasma gondii in mice [Text] / I. A. Khan, T. Matsuura, L. H. Kasper // Parasite immunology. – 1995. – Vol. 17, Issue 4. – P. 185–195. – Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3024.1995.tb00888.x> doi: 10.1111/j.1365-3024.1995.tb00888.x
20. Said, E. A. Programmed death-1-induced interleukin-10 production by monocytes impairs CD4+T-cell activation during HIV infection [Text] / E. A. Said, F. P. Dupuy, L. Trautmann, Y. Zhang, Y. Shi, M. El-Far et. al. // Nature Medicine. – 2010. – Vol. 16, Issue 4. – P. 452–459. doi: 10.1038/nm.2106
21. Poonia, B. Immunotherapy in HIV Infection [Text] / B. Poonia // Journal of Infectious Diseases and Therapy. – 2013. – Vol. 1, Issue 1. – P. 102. doi: 10.4172/2332-0877.1000102
22. Ткачук, З. Ю. Вплив препаратів дріжджової РНК на проліферацію стовбурових клітин кісткового мозку мишей при сингенній трансплантації [Текст] / З. Ю. Ткачук, Т. Г. Яковенко // Доп. НАН України. – 2006. – № 12. – С. 161–166.
23. Ткачук, З. Ю. Вивчення мембраностабілізуючої та протизапальної дії дріжджової РНК in vivo та in vitro [Текст] / З. Ю. Ткачук, В. В. Ткачук, Л. В. Ткачук // Біополімери і клітина. – 2006. – № 2. – С. 109–116.
24. Фролов, В. М. Вплив протівірусного препарату нуклексу на показники клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний вірусний гепатит С [Текст] / В. М. Фролов, Я. А. Соцька, О. В. Круглова, З. Ю. Ткачук // Український морфологічний альманах. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 99–105.
25. Дукуй, В. The action of preparation “Nuclex” on virologic and immunological indexes in HIV-infected persons [Text] / В. Дукуй, З. Ткачук, І. Gryzhak, О. Kondryn, R. Ostjak // SEPSIS. – 2011. – Vol. 4, Issue 1. – P. 103–104.
26. Дикий, Б. М. Вірусно-імунологічні та гематологічні ефекти нуклексу у ВІЛ-інфікованих осіб [Текст] / Б. М. Дикий, І. Г. Грижак, З. Ю. Ткачук, Р. С. Остяк, Н. В. Васкул // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 4 (66). – С. 31–34.
27. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.
28. Клінічна імунологія і алергологія [Текст] / ред. Г. Н. Дранник. – К.: Поліграф плюс, 2006. – 482 с.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Дикий Б. М.
Дата надходження рукопису 17.02.2017*

Грижак Ігор Гнатович, кандидат медичних наук, доцент, кафедра інфекційних хвороб та епідеміології, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76018
E-mail: ihgryzhak@ukr.net

Дикий Богдан Миколайович, доктор медичних наук, професор, кафедра інфекційних хвороб та епідеміології, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76018
E-mail: infection@ifnmu.edu.ua

Пришляк Олександра Ярославівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра інфекційних хвороб та епідеміології, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76018
E-mail: infection@ifnmu.edu.ua

Остяк Роман Степанович, головний лікар, директор, Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня, Івано-Франківський обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом, вул. Сагайдачного, 66, м. Івано-Франківськ, Україна, 76007
E-mail: infection@ifnmu.edu.ua

Ткачук Зеновій Юрійович, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувач лабораторії, лабораторія молекулярної фармакології, Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, вул. Академіка Заболотного, 150, м. Київ, Україна, 03143
E-mail: ztkachuk@bigmir.net

УДК: 614.2: 610-08: 616-01/-099
DOI: 10.15587/2519-4798.2017.96222

ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ТА ПЕРСПЕКТИВИ СТАНОВЛЕННЯ СТРАХОВОЇ МЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ В СУЧАСНИХ УМОВАХ

© Л. І. Данильченко

Створення системи медичного страхування має розглядатися як багатоаспектний процес, в якому необхідно пов'язати правову, економічну, організаційно-управлінську та мотиваційну складові. Необхідно вибрати найбільш оптимальну для українських умов модель охорони здоров'я із урахуванням менталітету та прогресивності такої моделі. Забезпечення доступності для населення ефективної кваліфікованої медичної допомоги здійснюється за рахунок управлінських, організаційних, інформаційних технологій

Ключові слова: страхова медицина, організація охорони здоров'я, організаційно-управлінські технології, якість, реформа

1. Вступ

Страхова медицина представляє собою складну і досить мобільну систему товарно-ринкових відносин в галузі охорони здоров'я, де товаром виступає оплачувана конкурентноспроможна гарантована якісна і достатня за обсягом медична послуга, потреба в якій виникає у зв'язку із ризиком для здоров'я, а «покупцем» її може бути держава, група людей або фізичні особи, які знаходяться в умовах ризику для здоров'я [1]. Необхідність розвитку і становлення страхової медицини в сучасних реаліях української системи охорони здоров'я обумовлена потребою в забезпеченні кваліфікованою лікарською допомогою верств населення із різним ступенем матеріального достатку, особливо соціально незахищених категорій людей, в забезпеченні стабільного фінансування охорони здоров'я та збереженні на належному рівні медичного обслуговування населення. Головним завданням є вивчення сучасних тенденцій розвитку і прогнозування майбутніх змін економічного і соціального середовища, їх впливу на систему охорони здоров'я на-

селення. Розвиток соціального страхування в Україні з упевненістю демонструє той факт, що тільки адміністративними заходами не можна домогтися належної ефективності роботи і здійснення реформ.

На сучасному етапі розвитку системи медичного забезпечення в Україні є багато питань як у фінансовому, так і в організаційно-структурному аспекті. Даний період характеризується незначним обсягом видатків на охорону здоров'я, нерівномірним і нераціональним розподілом ресурсів у системі, високою частотою звернень громадян за медичними послугами, відсутністю належного медичного обслуговування на первинному рівні й відповідної інфраструктури. Медико-демографічна ситуація в Україні є вкрай невтішною. За останні роки в Україні істотно зріс показник смертності населення і скоротилася очікувана тривалість життя. Так, у країнах ЄС показник смертності становить 6,7 на 1 тис. населення, а тривалість життя – 74 роки, у той час, як у нашій країні аналогічні показники становлять відповідно 14,5 на 1 тис. населення й 69 років [2].