



К.Ю. Литвин, Л.Р. Шостакович-Корецька, О.О. Волікова  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

## Предиктори розвитку ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань

**Мета роботи** — вивчити вплив демографічних, епідеміологічних та генетичних факторів на перебіг ВІЛ-інфекції та маніфестацію неврологічних захворювань.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучено 70 пацієнтів із 4-ю клінічною стадією ВІЛ-інфекції, госпіталізованих у міську клінічну лікарню № 21 м. Дніпра і у відділення Обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом. Усі вони мали вік від 24 до 61 року, в середньому —  $(38,91 \pm 0,87)$  року. Пацієнтів розподілено на дві групи. До першої групи увійшов 31 хворий з неврологічними захворюваннями, зокрема з церебральним токсоплазмозом, туберкульозним менінгітом, бактеріальним стафілококовим менінгітом, грибковим менінгітом та ВІЛ-енцефалопатією. Другу групу склали 39 пацієнтів із іншими захворюваннями, індикаторними для 4-ї клінічної стадії ВІЛ, але без ураження нервової системи.

Генетичне дослідження передбачало типування алелей DRB1 за методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) — варіантом сиквенса-специфічних праймерів (PCR-SSP). Використовували набори «HLA-ДНК-ТЕХ» для типування генів DRB1 виробництва «ДНК-Технологія» (ПФ). Дослідження проводили за згодою пацієнтів. Кількість Т-лімфоцитів CD4<sup>+</sup> та ВІЛ РНК плазми крові враховували в період маніфестації опортуністичних захворювань (дані з медичних карток).

**Результати та обговорення.** У більшості випадків патологію центральної нервової системи (ЦНС) виявляли у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на тлі глибокої імуносупресії та високого вірусного навантаження ВІЛ РНК, про що свідчать зворотний зв'язок між маніфестацією неврологічних виявів і кількістю CD4 Т-лімфоцитів —  $rs = -0,31$  ( $p < 0,01$ ), а також пряма кореляція з показником вірусного навантаження ВІЛ РНК у крові —  $rs = +0,32$  ( $p < 0,01$ ).

Зауважено вищі шанси щодо розвитку неврологічних захворювань у жінок, інфікованих ВІЛ, ніж у чоловіків, — OR 3,52 (95 % CI 1,28–9,73);  $p = 0,015$  FET.

У разі статевого шляху передачі ВІЛ спостерігалася вища частота розвитку захворювань нервової системи (відповідно 61,3 і 28,2 %;  $p = 0,008$  FET), що, імовірно, пов'язане з гендерним показником (жінки частіше заражаються ВІЛ статевим шляхом).

Встановлено тенденції щодо збільшення серед хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС порівняно з іншими опортуністичними захворюваннями носіїв алелей DRB1\*01 — відповідно 38,7 і 15,4 % ( $p = 0,032$  FET) та DRB1\*16 — 32,3 і 17,9 % ( $p = 0,262$  FET). Водночас при наявності алелей DRB1\*04, DRB1\*11, DRB1\*13 ураження ЦНС спостерігалися рідше, ніж інша ВІЛ-асоційована патологія, що також мало характер тенденції ( $p > 0,05$ ) і потребувало уточнення.

Вказані тенденції щодо збільшення ризику розвитку неврологічних захворювань у носіїв алеля DRB1\*01 були вірогідними у ВІЛ-інфікованих чоловіків (53,8 %;  $p < 0,05$ ), а алеля DRB1\*16 — у жінок (38,9 %;  $p < 0,05$ ). Виразні асоціації з опортуністичними захворюваннями іншої етіології виявлено у жінок, носіїв алелей гена DRB1\*11 (72,7 %;  $p < 0,05$ ) і гена DRB1\*04 (36,4 %;  $p = 0,054$  FET), а у чоловіків — з фенотипом DRB1\*13 (25,0 %;  $p = 0,077$  FET).

**Висновки.** Таким чином, високий ризик розвитку ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань спостерігається у жінок у разі сексуальної трансмісії ВІЛ та може бути пов'язаний з алелями DRB1\*01 і DRB1\*16. Спостерігається тенденція до певної протекторної дії відносно розвитку неврологічної патології за наявності алелей DRB1\*04, DRB1\*11, DRB1\*13, що потребує подальшого дослідження.

### Ключові слова

ВІЛ-інфекція, ВІЛ-асоційовані неврологічні захворювання, предиктори, генотип, алелі HLA-DRB1.

Епідеміологічна ситуація з ВІЛ-інфекцією в Україні складна. За даними Центру громадського здоров'я [1], на початок 2017 р. в Україні зареєстровано 238 тисяч людей, які живуть з ВІЛ/СНІДом (ЛЖВ) віком від 15 років і старші, тобто 0,61 % населення цієї вікової категорії. На початку 2017 р. у низці областей знов намітилася тенденція до зростання захворюваності на ВІЛ та смертності від СНІДу [1]. У переважній кількості випадків ВІЛ-інфекції III–IV клінічних стадій спостерігається несвоєчасне виявлення ВІЛ-статусу та, як наслідок, брак належного лікування і профілактики опортуністичних інфекцій, зокрема асоційованих з ВІЛ нервової системи [2]. Неврологічні захворювання розвиваються з часом у більшості пацієнтів з ВІЛ [3, 4] та призводять до високої летальності [6]. Фактори, з якими пов'язують смертність у пацієнтів із захворюваннями центральної нервової системи (ЦНС): відсутність прийому антиретровірусної терапії (АРТ) внаслідок пізньої діагностики ВІЛ-статусу, резистентність до антиретровірусних препаратів, низька прихильність до лікування та споживання наркотиків [7, 11]. Деякі дані свідчать про зв'язок резистентності або, навпаки, сприятливості до ВІЛ-інфекції з генетичними факторами людини [10, 12, 13]. Клас HLA II також сприяє імунній відповіді при контролі вірусного навантаження ВІЛ-інфікованих, а окремі стратифікації впливу HLA-DRB1 на ВІЛ-віремію між контролерами і прогресистами пов'язані з різними підмножинами алелей HLA-DRB1 [5]. У низці робіт вказано на зв'язок генетичних факторів з розвитком різних за етіологією опортуністичних захворювань [8, 9, 14, 15].

Отже, подальший аналіз факторів впливу на перебіг ВІЛ-інфекції та розвиток опортуністичних хвороб з визначенням активуючої або протекторної дії цих факторів є перспективним для удосконалення тактики ведення пацієнтів.

**Мета роботи** — вивчити вплив демографічних, епідеміологічних та генетичних факторів на розвиток ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань.

### Матеріали та методи

У дослідження залучено 70 пацієнтів з 4-ю клінічною стадією ВІЛ-інфекції, госпіталізованих у міську клінічну лікарню № 21 м. Дніпра та у відділення Обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом. Вік хворих — від 24 до 61 року, в середньому —  $(38,91 \pm 0,87)$  року. Серед хворих були 41 (58,6 %) чоловік та 29 (41,4 %) жінок. 66 (94,3 %) пацієнтів виписано з лікарні з поліпшенням стану, 4 (5,7 %) померли внаслідок захворювання. Всіх пацієнтів розподі-

лено на дві групи. До першої групи увійшов 31 пацієнт з неврологічними захворюваннями, а саме: з церебральним токсоплазмозом, туберкульозним менінгітом, бактеріальним стафілококовим менінгітом, грибовим менінгітом та ВІЛ-енцефалопатією. Другу групу склали 39 пацієнтів з іншими захворюваннями, індикаторними для 4-ї клінічної стадії ВІЛ, але без ураження нервової системи.

Генетичне дослідження передбачало типування алелей DRB1 за методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), варіантом сиквенс-специфічних праймерів (PCR-SSP). Для дослідження використовували набори «HLA-ДНК-ТЕХ» для типування генів DRB1 виробництва «ДНК-Технологія» (РФ). Дослідження проводили за згодою пацієнтів.

Кількість Т-лімфоцитів CD4<sup>+</sup> та ВІЛ РНК плазми крові враховували у період маніфестації опортуністичних захворювань (дані з медичних карток).

Дослідження узгоджено з комісією з біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакета прикладних програм Statistica v.6.1®. З урахуванням закону розподілу кількісних ознак (критерій Shapiro–Wilk's W-test) використовували параметричні і непараметричні характеристики і методи порівняння: для нормального закону розподілу — середнє арифметичне (M), стандартну похибку (m), критерій Стьюдента (t); в інших випадках — медіану (Me), інтерквартильний розмах (interquartile range — IQR), критерій Манна–Уїтні (U). Порівняння відносних показників проводили за двостороннім точним критерієм Фішера (FET). Виконували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (rs), а також логіт-регресійний аналіз з визначенням показника відношення шансів розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС — OR (odds ratio) з довірчим інтервалом (95 % CI). Критичний рівень статистичної значимості під час перевірки гіпотез приймали < 5 % ( $p < 0,05$ ).

### Результати та обговорення

Більшість випадків патології ЦНС спостерігалася у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на тлі глибокої імуносупресії та високого вірусного навантаження ВІЛ РНК, про що свідчать зворотний зв'язок між маніфестацією неврологічних виявів і кількістю CD4 Т-лімфоцитів —  $r_s = -0,31$  ( $p < 0,01$ ), а також пряма кореляція з показником вірусного навантаження ВІЛ РНК у крові —  $r_s = +0,32$  ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 1. Основні характеристики пацієнтів з 4-ю клінічною стадією ВІЛ-інфекції за наявності неврологічної патології та інших захворювань

Показник	Усі пацієнти (n = 70)	Неврологічні захворювання (n = 31)	Інші захворювання (n = 39)	Різниця між групами (p)	OR (95 % CI)
Вік пацієнтів, роки, M ± m	38,91 ± 0,87	36,90 ± 1,48	40,51 ± 0,97	0,039 t	0,93 (0,86–1,00)
Жіноча стать, n (%)	29 (41,4)	18 (58,1)	11 (28,2)	0,015 FET	3,52 (1,28–9,73)
Шлях трансмісії, n (%)					
– парентеральний (СІН)	31 (44,3)	9 (29,0)	22 (56,4)	0,030 FET	0,32 (0,11–0,88)
– статевий	30 (42,9)	19 (61,3)	11 (28,2)	0,008 FET	4,03 (1,45–11,21)
– невідомо	9 (12,8)	3 (9,7)	6 (15,4)	0,721 FET	0,59 (0,13–2,64)
Рівень CD4 (кл./мм <sup>3</sup> ) в період маніфестації захворювання, індикатор- них для 4-ї клінічної стадії, n (%) або Me (IQR)	0–50 серед- ній (42,0–217,0)	21 (30,0) 14 (45,2) 52,5 (19,0–119,0)	7 (17,9) 150,0 (53,0–226,0)	0,019 0,010 U	4,0 (1,32–12,11) 0,99 (0,98–1,00)
Lg вірусного навантаження (ВН), копій/мл, Me (IQR)	10,92 (7,79–12,77)	12,36 (9,26–13,65)	10,08 (4,32–12,05)	0,011 U	1,20 (1,02–1,42)
Тривалість періоду від вста- новлення ВІЛ-статусу до розвитку неврологічних симптомів, роки, n (%) або Me (IQR)	< 1 1–4 5–9 ≥ 10 середня	8 (11,4) 21 (30,0) 25 (35,7) 16 (22,9) 5,0 (3,5–9,0)	8 (25,8) 9 (29,0) 5 (16,2) 9 (29,0) 4,0 (0,0–10,0)	– 1,000 FET 0,003 FET 0,391 FET 0,237 U	33,43 (1,41–791,7) 0,92 (0,32–2,63) 0,18 (0,06–0,59) 1,87 (0,59–5,89) 0,97 (0,86–1,09)

Як видно з табл. 1, у 14 (45,2 %) пацієнтів із захворюваннями ЦНС рівень CD4 був меншим за 50 кл./мм<sup>3</sup> (p = 0,019 FET).

Медіана CD4 в період маніфестації неврологічних захворювань у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією становила 52,5 (IQR 19,0–119,0) кл./мм<sup>3</sup>, а відповідний показник вірусного навантаження ВІЛ РНК (Lg ВН) – 12,36 (IQR 9,26–13,65) копій/мл, що вірогідно відрізнялося від показників у групі хворих з іншими опортуністичними захворюваннями (p < 0,01 FET).

Визначено вищі шанси щодо розвитку неврологічних захворювань у жінок, інфікованих ВІЛ, ніж у чоловіків, – OR 3,52 (95 % CI 1,28–9,73); p = 0,015 FET.

У разі статевого шляху передачі ВІЛ спостерігалася вища частота розвитку захворювань нервової системи (61,3 і 28,2 %; p = 0,008 FET), що, імовірно, пов'язане з гендерним показником: жінки частіше заражаються ВІЛ статевим шляхом.

За даними табл. 1, у 8 хворих (25,8 %) з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС ВІЛ-статус був визначений у той же рік або одночасно з появою неврологічних симптомів (p < 0,001 FET).

Аналіз генотипів за системою HLA II класу у хворих з ВІЛ-інфекцією свідчить, що у пацієнтів з 4-ю клінічною стадією ВІЛ-інфекції здебільшого спостерігалися алелі локусів DRB1\*01 (25,7 %), DRB1\*04 (20,0 %), DRB1\*07 (27,1 %), DRB1\*11 (38,6 %), DRB1\*13 (18,6 %), DRB1\*15 (18,6 %), DRB1\*16 (24,3 %). Алелі генів DRB1\*02, DRB1\*05, DRB1\*06, DRB1\*09, DRB1\*18 не

виявили в жодному випадку. Встановлено тенденцію до збільшення серед хворих із ВІЛ-асоційованими ураженнями ЦНС порівняно з іншими опортуністичними хворобами носіїв алелей DRB1\*01 – відповідно 38,7 і 15,4 % (p = 0,032 FET) та DRB1\*16 – 32,3 і 17,9 % (p = 0,262 FET). Водночас за наявності алелей DRB1\*04, DRB1\*11, DRB1\*13 ураження ЦНС спостерігалися рідше, ніж інша ВІЛ-асоційована патологія (рисунки), що також мало характер тенденції (p > 0,05) і потребувало уточнення.

З огляду на дані літератури щодо взаємозв'язку між носійством певних генотипів і статтю людини, а також розбіжності між клінічними групами за гендерним складом пацієнтів (див. табл. 1), проаналізовано генотипи за системою HLA II класу, асоційовані із захворюваннями ЦНС, окремо серед жінок і чоловіків (табл. 2).

Таким чином, тенденції щодо збільшення ризику розвитку неврологічних захворювань у носіїв алеля DRB1\*01 були вірогідними у ВІЛ-інфікованих чоловіків (53,8 %; p < 0,05), а алеля DRB1\*16 – у хворих жінок (38,9 %; p < 0,05). Виразні асоціації з опортуністичними захворюваннями іншої етіології виявлено у жінок-носіїв алелей гена DRB1\*11 (72,7 %; p < 0,05) і гена DRB1\*04 (36,4 %; p = 0,054 FET), а у чоловіків – із фенотипом DRB1\*13 (25,0 %; p = 0,077 FET).

Триваліший період від виявлення ВІЛ до маніфестації хвороб, індикаторних для 4-ї клінічної стадії ВІЛ-інфекції, спостерігався у носіїв алелей DRB1\*01 (rs = +0,29; p < 0,05) та DRB1\*07

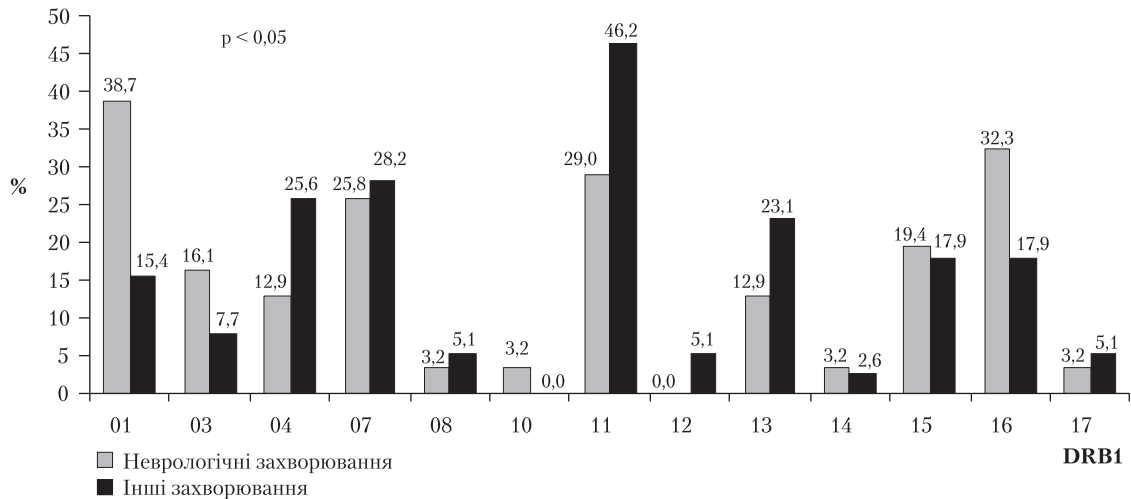


Рисунок. Частота виявлення алелей HLA-DRB1 у пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС

Таблиця 2. Частота виявлення алелей HLA-DRB1 у пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС залежно від статі, n (%)

Алеель генів DRB1	Жінки (n = 29)			Чоловіки (n = 41)		
	Неврологічні захворювання (n = 31)	Інші захворювання (n = 39)	Різниця між групами (p)	Неврологічні захворювання (n = 31)	Інші захворювання (n = 39)	Різниця між групами (p)
01	5 (27,8)	1 (9,1)	0,362	7 (53,8)	5 (17,9)	0,029
03	3 (16,7)	2 (18,2)	1,00	2 (15,4)	1 (3,6)	0,232
04	1 (5,6)	4 (36,4)	0,054	3 (23,1)	6 (21,4)	1,00
07	5 (27,8)	3 (27,3)	1,00	3 (23,1)	8 (28,6)	1,00
08	—	—	—	1 (7,7)	2 (7,1)	1,00
10	1 (5,6)	—	1,00	—	—	—
11	5 (27,8)	8 (72,7)	0,027	4 (30,8)	10 (35,7)	1,00
12	—	—	—	—	2 (7,1)	1,00
13	4 (22,2)	2 (18,2)	1,00	—	7 (25,0)	0,077
14	1 (5,6)	—	1,00	—	1 (3,6)	1,00
15	3 (16,7)	2 (18,2)	1,00	3 (23,1)	5 (17,9)	0,692
16	7 (38,9)	—	0,026	3 (23,1)	7 (25,0)	1,00
17	1 (5,6)	—	1,00	—	2 (7,1)	1,00

Примітка. Вірогідність різниці показників між групами оцінювали за критерієм FET.

( $r_s = +0,26$ ;  $p < 0,05$ ), а найкоротший — за наявності алелей DRB1\*15 ( $r_s = -0,27$ ;  $p < 0,05$ ), що може опосередковано свідчити про протекторну або відповідно активуючу дію означених локусів щодо прогресування ВІЛ-інфекції. Отже, потрібно вивчати інші фактори, які також могли впливати на перебіг інфекції.

## Висновки

Таким чином, високий ризик розвитку ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань спо-

стерігається у жінок, за сексуальної трансмісії ВІЛ та може бути пов'язаний із алелями HLA-DRB1\*01 і DRB1\*16. Спостерігається тенденція до певної протекторної дії відносно розвитку неврологічної патології за наявності алелей HLA-DRB1\*04, DRB1\*11, DRB1\*13, що потребує подальшого дослідження. Прогностична цінність означених факторів може бути підвищена в разі комплексного використання з показниками імунологічного статусу та вірусного навантаження.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — К.Ю. Литвин, Л.Р. Шостакович-Корецька; збір та обробка матеріалу — К.Ю. Литвин, О.О. Волікова; написання тексту та статистичне опрацювання даних — К.Ю. Литвин; збір літератури — К.Ю. Литвин, О.О. Волікова; оформлення статті, написання резюме — О.О. Волікова, К.Ю. Литвин; редагування тексту — Л.Р. Шостакович-Корецька.

## Список літератури

1. ВІЛ-інфекція в Україні // Інформ. бюл.— 2017.— № 48.— С. 39.
2. Литвин К.Ю. Структура, основные эпидемиологические и лабораторные характеристики летальных случаев ВИЧ-ассоциированных заболеваний центральной нервной системы в Днепропетровском регионе // Клин. инфектол. и паразитол.— 2015.— № 4.— С. 72—77.
3. Литвин К.Ю., Шостакович-Корецька Л.Р., Воликова О.О. Генетичні варіації алелей HLA DRB1 при церебральному токсоплазмозі у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією // Інфекційні хвороби.— 2018.— № 2.— С. 18—24.
4. Шостакович-Корецька Л.Р., Литвин К.Ю., Воликова О.О. та ін. Характеристика церебрального токсоплазмозу у пацієнтів з ВІЛ: ретроспективний аналіз 135 випадків у Дніпропетровському регіоні // Вісник наукових досліджень.— 2017.— № 4.— С. 86—90. doi:10.11603/2415-8798.2017.4.8404.
5. Assone T., Paiva A., Fonseca L.A.M., Casseb J. Genetic markers of the host in persons living with HTLV-1, HIV and HCV infections // Viruses.— 2016.— Vol. 8, N 2.— P. 38.
6. Bilgrami M., O'Keefe P. Neurologic diseases in HIV-infected patients // Clin. Neurol.— 2014.— Vol. 121.— P. 1321—1344.
7. Bowen L.N., Smith B., Reich D. et al. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment // Nat. Rev. Neurol.— 2016.— Vol. 12, N 11.— P. 662—674.
8. de Sorrentino A.H., López R., Motta P. et al. HLA class II involvement in HIV-associated Toxoplasmic encephalitis development // Clinical Immunology.— 2005.— Vol. 115, N 2.— P. 133—137.
9. Figueiredo J.F.D.C., Rodrigues M.D.L.V., Deghaide N.H.S., Donadi E.A. HLA profile in patients with AIDS and tuberculosis // Brazilian Journal of Infectious Diseases.— 2008.— Vol. 12, N 4.— P. 278—280.
10. Li W.X., Xia J.A., Zhou X. et al. Association of HLA alleles (A, B, DRB1) and HIV-1 infection in the Han population of Hubei, China // Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences].— 2017.— Vol. 37, N 1.— P. 131—139.
11. Matinella A., Lanzafame M., Bonometti M.A. et al. Neurological complications of HIV infection in pre-HAART and HAART era: a retrospective study // Journal of Neurology — 2015.— Vol. 262, N 5.— P. 1317—1327.
12. Oriol-Tordera B., Llano A., Ganoza C. et al. Impact of Hla-drb1 allele polymorphisms on control of HIV infection in a Peruvian Msm cohort // Hla.— 2017.— Vol. 90, N 4.— P. 234—237.
13. Ranasinghe S., Cutler S., Davis I. et al. Association of HLA-DRB1-restricted CD4<sup>+</sup> T cell responses with HIV immune control // Nat. Med.— 2013.— Vol. 19, N 7.— P. 930—933.
14. Sundqvist E., Buck D., Warnke C. et al. JC polyomavirus infection is strongly controlled by human leucocyte antigen class II variants // PLoS Pathogens.— 2014.— Vol. 10, N 4.— P. e1004084.
15. Sveinbjornsson G., Gudbjartsson D.F., Halldorsson B.V. et al. HLA class II sequence variants influence tuberculosis risk in populations of European ancestry // Nat. Genet.— 2016. Vol. 48, N 3.— P. 318—322.

Е.Ю. Литвин, Л.Р. Шостакович-Корецька, О.А. Воликова  
 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр

## Предикторы развития ВИЧ-ассоциированных неврологических заболеваний

**Цель работы** — изучить влияние демографических, эпидемиологических и генетических факторов на течение ВИЧ-инфекции и манифестацию неврологических заболеваний.

**Материалы и методы.** В исследование вовлечены 70 пациентов с 4-й клинической стадией ВИЧ-инфекции, которые были госпитализированы в городскую клиническую больницу № 21 г. Днепра и в отделение Областного центра профилактики и борьбы со СПИДом. Возраст — от 24 до 61 года, в среднем — (38,91 ± 0,87) года. Все они были разделены на две группы. В первую группу вошел 31 больной с неврологическими заболеваниями, а именно: церебральным токсоплазмозом, туберкулезным менингитом, бактериальным стафилококковым менингитом, грибковым менингитом и ВИЧ-энцефалопатией. Вторую группу составили 39 пациентов с другими заболеваниями, индикаторными для 4-й клинической стадии ВИЧ, но без поражения нервной системы.

Генетическое исследование включало типирование аллелей DRB1 по методу полимеразной цепной реакции (ПЦР) — вариантом сиквенса-специфических праймеров (PCR-SSP). Исследование осуществляли наборами «HLA-ДНК-ТЕХ» для типирования генов DRB1 производства «ДНК-Технология» (РФ). Исследование проводили по согласию пациентов. Показатели Т-лимфоцитов CD4<sup>+</sup> и ВИЧ РНК плазмы крови учитывали в период манифестации оппортунистических заболеваний (данные из медицинских карт).

**Результаты и обсуждение.** В большинстве случаев патология центральной нервной системы (ЦНС) наблюдалась у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне глубокой иммуносупрессии и высокой вирусной нагрузки ВИЧ РНК, о чем свидетельствуют обратная связь между манифестацией неврологических проявлений и количеством CD4 Т-лимфоцитов —  $rs = -0,31$  ( $p < 0,01$ ), а также прямая корреляция с показателями вирусной нагрузки ВИЧ РНК в крови —  $rs = +0,32$  ( $p < 0,01$ ).

Определены высокие шансы для развития неврологических заболеваний у женщин, инфицированных ВИЧ, по сравнению с мужчинами, — OR 3,52 (95 % CI 1,28—9,73),  $p = 0,015$  FET.

При половом пути передачи ВИЧ наблюдалась более высокая частота развития заболеваний нервной системы (61,3 и 28,2 %;  $p = 0,008$  FET), что, вероятно, связано с гендерным показателем (женщины чаще заражаются ВИЧ половым путем).

Установлена тенденція к увеличению среди больных с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями ЦНС сравнительно с другими оппортунистическими заболеваниями: носителей аллелей DRB1\*01 — 38,7 % и 15,4 % ( $p = 0,032$  FET), DRB1\*16 — 32,3 и 17,9 % ( $p = 0,262$  FET). В то же время при наличии аллелей DRB1\*04, DRB1\*11, DRB1\*13 поражения ЦНС наблюдались реже, чем другая ВИЧ-ассоциированная патология, что также имело характер тенденции ( $p < 0,05$ ) и потребовало уточнения.

Указанные тенденции увеличения риска развития неврологических заболеваний у носителей аллеля DRB1\*01 были достоверными у ВИЧ-инфицированных мужчин (53,8 %,  $p < 0,05$ ), а аллеля DRB1\*16 — у больных женщин (38,9 %;  $p < 0,05$ ). Выявленные ассоциации с оппортунистическими заболеваниями другой этиологии обнаружены у женщин-носителей аллелей гена DRB1\*11 (72,7 %;  $p < 0,05$ ) и гена DRB1\*04 (36,4 %;  $p = 0,054$  FET), а у мужчин — с фенотипом DRB1\*13 (25,0 %;  $p = 0,077$  FET).

**Выводы.** Таким образом, высокий риск развития ВИЧ-ассоциированных неврологических заболеваний наблюдается у женщин при сексуальной передаче ВИЧ и может быть связан с аллелями DRB1\*01 и DRB1\*16. Наблюдается тенденция к определенному протекторному действию относительно развития неврологической патологии при наличии аллелей DRB1\*04, DRB1\*11, DRB1\*13, что требует дальнейшего исследования.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированные неврологические заболевания, предикторы, генотип, аллели HLA-DRB1.

K.Yu. Lytvyn, L.R. Shostakovych-Koretska, O.O. Volikova

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro, Ukraine

## Predictors of development of HIV-associated neurological diseases

**Objective** — to study the impact of demographic, epidemiological and genetic factors on the course of HIV infection and manifestation of neurological diseases.

**Materials and methods.** The study involved 70 patients with the fourth clinical stage of HIV infection who were hospitalized to the Municipal Clinical Hospital N 21 of Dnieper city and were followed at the Regional Center for AIDS Prevention and Prophylaxis, aged 24 to 61 year, on average ( $38.91 \pm 0.87$ ) years. All patients were divided into 2 groups. The first group included 31 patients with the presence of neurological diseases, including cerebral toxoplasmosis, tuberculous meningitis, bacterial staphylococcal meningitis, fungal meningitis and HIV-encephalopathy. The second group consisted of 39 patients with other illnesses, indicative for the 4th clinical stage of HIV, but without the involvement of nervous system.

The genetic study involved the typing of DRB1 alleles by the PCR method, variant of sequence-specific primers (PCR-SSP). The study was carried out by sets of «HLA-DNA-TECH» for the typing of the genes DRB1 produced by «DNA-Technology» (Russia). The study was conducted with the consent of all patients. Indicators of the number of T-lymphocytes CD4<sup>+</sup> and HIV RNA of blood plasma were taken into consideration during the period of the manifestation of opportunistic diseases (data used from medical cards).

**Results and discussion.** The analysis of the results of 31 patients with neurological diseases among 70 patients with the 4th clinical stage of HIV infection has shown that most cases of CNS pathology occurred in HIV-infected patients at the background of profound immunosuppression and high viral load of HIV RNA, as evidenced by the reverse correlation of manifestation of neurological signs and the number of CD4 T-lymphocytes:  $rs = -0.31$  ( $p < 0.01$ ), as well as direct correlation with the HIV RNA viral load in the blood —  $rs = +0.32$  ( $p < 0, 01$ ).

The higher chances for the development of neurological diseases in women infected with HIV than in men were determined: OR 3.52 (95 % CI 1.28–9.73);  $p = 0.015$  FET).

At sexual transmission of HIV, a higher incidence of diseases of the nervous system was observed (61.3 % vs. 28.2 %;  $p = 0.008$  FET), which was probably related to the gender index: women are more likely to have sexual transmission of HIV infection.

The tendency to the increased number of carriers of alleles DRB1\*01 — 38.7 % vs 15.4 % ( $p = 0.032$  FET) and DRB1\*16 — 32.3 % vs 17.9 % ( $p = 0.262$  FET) among patients with HIV-associated diseases of the central nervous system was determined, as compared with other opportunistic diseases. At the same time, in the presence of the alleles DRB1\*04, DRB1\*11, DRB1\*13, the central nervous system involvement was

observed less frequently than the other HIV-associated pathology, which also had a tendency pattern ( $p > 0.05$ ) and required further clarification.

The indicated trends in increasing the risk of developing neurological diseases in DRB1\*01 allele carriers were probable in HIV-infected male patients (53.8 %;  $p < 0.05$ ), and DRB1 allele\*16 – in female patients (38.9 %;  $p < 0.05$ ). Significantly associated with opportunistic diseases of another etiology were found in women with DRB1\*11 (72.7 %;  $p < 0.05$ ) and DRB1\*04 (36.4 %;  $p = 0.054$  FET) allele carriers, and in males – with the DRB1\*13 phenotype (25.0 %;  $p = 0.077$  FET).

**Conclusions.** Thus, a high risk of developing HIV-associated neurological diseases is observed in women with sexual transmission of HIV and may be associated with DRB1\*01 and DRB1\*16 alleles. There is a tendency towards a certain protective effect, with respect to the development of neurological pathology, in the presence of DRB1\*04, DRB1\*11, DRB1\*13 alleles, which require further investigation.

**Key words:** HIV infection, HIV-associated neurological diseases, genotype, HLA-DRB1 alleles.

---

**Контактна інформація:**

Литвин Катерина Юріївна, к. мед. н., доц. кафедри інфекційних хвороб  
49000, м. Дніпро, вул. Канатна, 17  
E-mail: k-lytvyn@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 12 квітня 2018 р.