

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені М.І. ПИРОГОВА**

ЛИТВИН КАТЕРИНА ЮРІЇВНА

УДК: 616.98:578.828ВІЛ:616.831]-036-07-085

**ВІЛ-АСОЦІЙОВАНІ ІНФЕКЦІЙНІ УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ:
КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ, МОРФОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ,
ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Вінниця – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор
**Шостакович-Корецька
Людмила Романівна,**
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
МОЗ України»,
завідувач кафедри інфекційних хвороб

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
Рябокоть Олена Вячеславівна,
Запорізький державний медичний
університет МОЗ України,
завідувач кафедри інфекційних хвороб;

доктор медичних наук, професор
Чабан Тетяна Володимирівна,
Одеський національний медичний
університет МОЗ України,
завідувач кафедри інфекційних хвороб;

доктор медичних наук, доцент
Коваль Тетяна Ігорівна,
Українська медична стоматологічна
академія МОЗ України,
завідувач кафедри інфекційних хвороб
з епідеміологією.

Захист дисертації відбудеться « ____ » червня 2019 року о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий « ____ » травня 2019 року.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04,
доктор медичних наук, професор

Н. І. Токарчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема ВІЛ-інфекції/ СНІДу залишається найактуальнішою у світовій сучасній медицині, що пов'язано з високою захворюваністю та смертністю (UNAIDS, 2018). Значущими є її соціальні сторони проблеми: високий рівень інвалідизації, значне погіршення якості життя, суттєві економічні збитки внаслідок залучення в епідемічний процес великої кількості осіб працездатного віку (М. А. Андрейчин, 2014; О. А. Голубовська, 2017). В Україні головні епідемічні показники з ВІЛ-інфекції є одними з найгірших у Європі, а в Дніпропетровській області багато з них перевищують показники в інших регіонах країни (Центр громадського здоров'я (ЦГЗ) МОЗ України, 2018). Ускладнює ситуацію пізнє встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції та низьке охоплення необхідними дослідженнями осіб з уже встановленим діагнозом (В. Ф. Марієвський, С. І. Доан, 2013; М. А. Андрейчин, 2014; В. Д. Москалюк, 2012), що сприяє прогресуванню імуносупресії з розвитком небезпечних для життя захворювань. Роботи, присвячені проблемі ВІЛ/ СНІДу в нашій країні, підкреслюють необхідність удосконалення системи епідеміологічного нагляду з урахуванням усіх важливих характеристик ВІЛ-інфекції/ СНІД (Д. Г. Живиця, 2015; К. В. Юрко, 2016; І. Г. Грижак, 2017; Т. І. Коваль, 2018). Визначено, що у 40-70 % хворих з ВІЛ-інфекцією з часом розвиваються захворювання центральної нервової системи (ЦНС) (P. Vivithanaporn, 2010; M. Vilgrami, 2014), призводячи до важких наслідків та значно збільшуючи ризик летальності. Проте, офіційної статистичної інформації відносно ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС немає, не вивчена структура цих захворювань та особливості їх розповсюдженості в регіоні. У багатьох випадках первинне потрапляння пацієнтів з ВІЛ-асоційованими ураженнями головного мозку в неврологічні відділення з діагнозами, які не пов'язують з імуносупресією (С. К. Евтушенко, І. Н. Деревянко, 2015), призводить до затримки призначення антиретровірусної терапії (АРТ).

Дослідження демонструють можливий зв'язок розвитку та прогнозу ВІЛ-інфекції і ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС з демографічними факторами, зокрема, зі статтю пацієнта (I. Jarrin et al., 2008; M. L. Carvour et al., 2015; M. Д. Чемич, 2016). Як вагомий фактор впливу на перебіг ВІЛ-інфекції розглядається вік пацієнта. Аналітичні матеріали доводять щорічне зростання кількості ВІЛ-позитивних осіб старших 50 років, частка яких в Україні та Європі складає понад 10 %, а у США – 25 % (UNAIDS, 2016; ЦГЗ МОЗ, 2018), а результати досліджень свідчать про особливості ВІЛ-інфекції та захворювань ЦНС у осіб цієї вікової категорії (V. I. Avelino-Silva, 2011; E. J. Wing, 2016; K. Goodkin, 2017).

При лікуванні пацієнтів з ВІЛ-асоційованими неврологічними ураженнями на сьогодні визнається необхідність оцінки ступеня проникнення препаратів АРТ через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) (S. Letendre, 2011). Водночас, при високому ступені проникнення препаратів АРТ у ЦНС може збільшуватися ризик їх нейротоксичного ефекту з погіршенням когнітивної функції (С. М. Marra, 2009), що робить актуальним подальше вивчення цього питання. Також на тлі АРТ існує ризик розвитку запального синдрому відновлення імунної

системи (ЗСВІС), який виникає у 20-40 % пацієнтів, часто має прояви інфекційних захворювань нервової системи (Т. Johnson, А. Nath, 2011).

Велика увага науковців приділяється пошуку маркерів нейропатогенезу ВІЛ та можливих предикторів розвитку та прогресування ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС. Вважається, що високий рівень рибонуклеїнової кислоти (РНК) ВІЛ у спинномозковій рідині (СМР) не обов'язково корелює з даним показником плазми крові (Р. Р. Christo, 2005; А. Canestri et al., 2010) та може свідчити про несприятливий прогноз неврологічної патології і більший ризик розвитку ВІЛ-асоційованих нейрокогнітивних розладів (С. М. Marra et al., 2009).

Складна епідемічна ситуація з ВІЛ інфекцією та СНІДом у країнах з обмеженими економічними можливостями вимагає використання доступних біомаркерів захворювань ЦНС (К. А. Morris et al., 2010). Відомо, що імунна активація в мозку відбувається за участю посередників, які виробляються мікроглією (S. L. Wesselingh et al., 1998) та індукують продукцію цитокінів, у тому числі інтерферону- γ (ІФН- γ) (А. Kamat et al., 2012). Актуальним є визначення діагностичних можливостей ІФН- γ відносно туберкульозу (ТБ) (R. Sutherland et al., 2006; L. Pan et al., 2017). Маркером імунної активації при ВІЛ-інфекції може бути рівень $\beta 2$ -мікроглобуліну ($\beta 2$ -МГ), підвищення якого пов'язують із прогресуванням ВІЛ та ризиком смерті (S. M. Gupta et al., 2014). Інформативність змін вмісту цього білка в СМР при ВІЛ-асоційованій деменції (С. Caudie et al., 2005; Д. Бартлетт et al., 2012) припускає його маркерну ефективність при ВІЛ-асоційованих інфекційних ураженнях ЦНС. Враховуючи результати досліджень, які свідчать про асоціацію нейропатологічної дії ВІЛ з втратою кортикальних нейронів, дендритними та синаптичними ураженнями, демієлінізацією (L. Hudson, 2000), доцільним є визначення рівня основного білка мієліну (ОБМ) як важливого маркера деструктивних процесів у головному мозку (M. T. Weil et al., 2016). Використання вищезазначених маркерів є важливим для ранньої діагностики і доступним в умовах ресурсних обмежень.

Значна увага в сучасних дослідженнях приділяється пов'язаним із генотипом індивідуальним особливостям організму, які впливають на розвиток та прогресування ВІЛ-інфекції. Особливий інтерес являють результати досліджень предикторних можливостей поліморфізму HLA-DRB1 (S. Ranasinghe et al., 2013; D. Kasjko et al., 2014). Однак, бракує даних про вплив означених факторів на ризик виникнення опортуністичних захворювань, зокрема, ВІЛ-асоційованих неврологічних уражень та їх наслідки.

Усе вищезазначене на сьогодні є актуальним та обумовлює необхідність удосконалення діагностики, прогнозування перебігу, індивідуалізації підходів до профілактичних заходів і лікування для пацієнтів з ВІЛ-асоційованими інфекційними ураженнями головного мозку на підставі комплексного аналізу та співставлення демографічних, клініко-імунологічних особливостей з маркерами запалення, нейродеструкції та вірусної реплікації.

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. Дисертант був співвиконавцем роботи і відповідав за розділи, присвячені вивченню опортуністичних захворювань при ВІЛ-інфекції.

Мета дослідження: удосконалити діагностику, прогнозування перебігу, індивідуалізацію підходів до профілактичних заходів і лікування для пацієнтів з ВІЛ-асоційованими інфекційними ураженнями головного мозку на підставі комплексного аналізу та співставлення демографічних, клініко-імунологічних особливостей з маркерами запалення, нейродеструкції та вірусної реплікації.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати динаміку і сучасний стан епідемії ВІЛ-інфекції в Дніпропетровській області та розробити прогноз відносно змін основних епідемічних показників до 2020 р.

2. З'ясувати структуру, демографічні, анамнестичні і клінічні характеристики ВІЛ-асоційованих уражень головного мозку та визначити основні предиктори їх розвитку та прогнозу.

3. Проаналізувати структуру та клініко-лабораторні особливості уражень головного мозку у ВІЛ-інфікованих пацієнтів старших за 50 років та визначити ризики, пов'язані з віком.

4. Дослідити поширеність та визначити ступінь когнітивних порушень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів без наявної клінічної маніфестації неврологічних захворювань, з'ясувати можливість впливу препаратів АРТ на зміни ментального статусу для індивідуалізації схеми лікування.

5. Проаналізувати основні патологічні зміни тканини головного мозку та визначити морфологічні закономірності та паралелі при різних за етіологією інфекційних захворюваннях ЦНС.

6. Дослідити зв'язок між поліморфізмом алелей гена DRB1-локусу II класу головного комплексу гістосумісності та прогресуванням ВІЛ-інфекції і розвитком найбільш поширених інфекційних уражень головного мозку; визначити їх прогностичну ефективність.

7. Проаналізувати зміни клініко-гематологічних показників залежно від стадії ВІЛ-інфекції та наявності ВІЛ-асоційованих уражень головного мозку з урахуванням початкового рівня CD4+ Т-лімфоцитів, вірусного навантаження ВІЛ РНК та вмісту β 2-мікроглобуліну в крові пацієнтів з ВІЛ-інфекцією.

8. Оцінити клініко-діагностичну роль кількісного вмісту в спинномозковій рідині ВІЛ РНК та основного білка мієліну, β 2-мікроглобуліну і інтерферону- γ як маркерів нейродегенерації, запалення та імунопатогенезу при ВІЛ-асоційованих ураженнях ЦНС.

9. Визначити найбільш інформативні діагностичні та прогностичні критерії у пацієнтів з ВІЛ та розробити математичні моделі оцінки прогнозу і перебігу ВІЛ-асоційованих інфекційних уражень головного мозку для підвищення ефективності їх профілактики та лікування.

Об'єкт дослідження: ВІЛ-інфекція, СНІД, ВІЛ-асоційовані ураження головного мозку.

Предмет дослідження: епідемічний процес ВІЛ-інфекції, структура, демографічні та клініко-імунологічні характеристики ВІЛ-асоційованих інфекційних захворювань головного мозку, компоненти спинномозкової рідини та крові, предиктори розвитку неврологічних захворювань, поліморфізм локусів гена HLA DRB1, результати антиретровірусної терапії.

Методи дослідження: епідеміологічні, загальноклінічні, біохімічні, молекулярно-біологічні, серологічні (імуноферментний аналіз), нейровізуалізація (МРТ, КТ), гістологічне дослідження автопсійного матеріалу тканини головного мозку, нейропсихологічне тестування, статистичний аналіз отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в Україні комплексно досліджено структуру, епідеміологічні, демографічні й клінічні характеристики інфекційних уражень головного мозку у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, визначено роль компонентів спинномозкової рідини, генетичних маркерів, стану імунітету, реплікативної активності ВІЛ у ЦНС та морфологічних змін тканини головного мозку в розвитку і перебігу захворювання.

Вперше за результатами типування гена HLA-DRB1 показано, що в носіїв алелей DRB1*11, DRB1*03 і DRB1*16 вищі шанси захворювання на ВІЛ-інфекцію, ніж в інших осіб у популяції в 3,06; 2,90 і 2,42 рази відповідно, та вперше визначено збільшення частоти розвитку ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань у носіїв алеля DRB1*01 (38,7 % проти 15,4 %) та алеля DRB1*16 (32,3 % проти 17,9 %) порівняно з іншими захворюваннями. Вперше показано, що поліморфізм HLA-DRB1 впливає на розвиток токсоплазмозу та туберкульозу, що підтверджується значно меншим ризиком розвитку токсоплазмозу, ніж туберкульозу, у ВІЛ-позитивних пацієнтів з DRB1*13 (OR=0,09) та більшим ризиком токсоплазмозу в носіїв DRB1*16 (OR=6,40). Доповнено наукові дані щодо асоціацій поліморфізму гена HLA-DRB1 з прогресуванням ВІЛ-інфекції, свідченням чого є визначений зв'язок повільного розвитку ВІЛ-інфекції з наявністю алелей DRB1*01 (rs=+0,29) та DRB1*07 (rs=+0,27), а швидкого розвитку ВІЛ-інфекції – з варіантом DRB1*15 (rs=-0,28).

Вперше за результатами тестування з використанням короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE) та тесту «малювання годинника» встановлено наявність когнітивної дисфункції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів амбулаторної групи без неврологічних симптомів, що підтверджується погіршенням результатів виконання MMSE у 43,1 % пацієнтів та тесту «малювання годинника» – у 26,3 %. Доповнено наукові дані про нейротоксичний ефект ефавірензу, що підтверджується збільшенням частоти порушень ментального статусу за результатами тестів MMSE та «малювання годинника» у 2,6 і 3,5 рази порівняно з

пацієнтами, які приймали інші препарати. Вперше показано, що погіршення результатів тестування MMSE пов'язане з низьким сумарним індексом ефективності проникнення препаратів у ЦНС (≤ 7 балів за S. Letendre et al. (2008,2014); M. Robbins et al. (2016), що підтверджується наявністю прямого вірогідного зв'язку між ними – $rs=+0,23$.

Уточнено наукові дані про вплив на прогноз ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС демографічних, анамнестичних та клініко-лабораторних факторів, що підтверджується збільшенням шансів летального наслідку в осіб чоловічої статі в 1,74 рази; при пізньому встановленні ВІЛ-статусу – у 1,16 рази; при відсутності АРТ – у 6,36 рази; при початковому рівні CD4+Т-лімфоцитів < 50 клітин/мкл – у 2,23 рази; при коморбідності ураження ЦНС – у 2,67 рази.

Доповнено наукові дані про особливості ВІЛ-асоційованих захворювань головного мозку у пацієнтів, старших за 50 років, які характеризуються збільшенням ризику розвитку прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії у 3,78 рази, Епштейна-Барр-енцефалітів – у 2,2 рази й більшою частотою розвитку когнітивних порушень на тлі прийому АРТ (58,3 % проти 25,3 %) порівняно з більш молодими хворими.

Доповнено наукові дані, що кількісний вміст ВІЛ РНК у СМР та плазмі має маркерне значення при несприятливому перебігу ураження нервової системи, що підтверджується збільшенням шансів летального наслідку в 4,3 рази при зростанні рівня ВІЛ РНК понад 5,1 Lg копій/мл у СМР та у 7,1 разів при такому ж вірусному навантаженні в крові.

Уточнено наукові дані щодо предикторної ролі $\beta 2$ -МГ, ІФН- γ та ОБМ у плазмі крові та СМР у розвитку і перебігу захворювання, що підтверджується зростанням вмісту $\beta 2$ -МГ в крові від 8,0 мкг/мл при 1-2 стадії до 9,5 мкг/мл при 4 клінічній стадії ВІЛ-інфекції та 10,1 мкг/мл при розвитку неврологічних захворювань; у 2,9 рази більшим вмістом ОБМ у СМР при несприятливому наслідку, ніж при покращенні стану, утричі більшим середнім рівнем ІФН- γ в померлих пацієнтів, ніж у тих, хто вижив.

Вперше запропоновані алгоритми комплексного використання цих маркерів разом з демографічними, імунологічними, загальними гематологічними показниками, вірусним навантаженням ВІЛ РНК у СМР та варіантами алелей HLA-DRB1 для ранньої діагностики і прогнозування перебігу ВІЛ-асоційованих уражень головного мозку.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведеного комплексного дослідження стали підставою для:

- підвищення інформованості спеціалістів, що займаються організацією і наданням медичної допомоги хворим на ВІЛ/ СНІД, про особливості розвитку і перебігу ВІЛ-асоційованих інфекційних захворювань ЦНС, для обліку, прогнозування та розрахунку потреб для госпіталізації та лікування пацієнтів, а також для покращання діагностики і профілактики опортуністичних інфекцій;
- обґрунтування доцільності проведення дослідження ментального статусу пацієнтів на етапі амбулаторного спостереження із залученням психоневрологів для оцінки ранніх порушень психічного статусу й вибору адекватної схеми АРТ із

сумарним індексом ефективності проникнення препаратів у ЦНС, що дорівнює 8 балам (за S. Letendre);

- обґрунтування доцільності визначення у СМР пацієнтів з ВІЛ-асоційованими ураженнями головного мозку рівнів ВІЛ РНК, основного білка мієліну та інтерферону- γ як маркерів важкого перебігу захворювання з можливим летальним наслідком;

- створення й запровадження в практичну діяльність діагностично-прогностичних алгоритмів для визначення ризику розвитку й перебігу неврологічних захворювань у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які передбачають, крім визначення загальноклінічних гематологічних та імунологічних показників, дослідження поліморфізму алелей DRB1 системи HLA, β 2-мікроглобуліну в крові, вмісту основного білка мієліну та інтерферону- γ в СМР з урахуванням статі пацієнта та терміну взяття під нагляд з приводу виявлення ВІЛ. Розроблені математичні моделі прогнозування, підтверджені 3 Державними патентами України на корисну модель (№ 127448, № 129488, № 129489), є зручними, клінічно адаптованими та забезпечують високі показники прогностичної ефективності.

Матеріали дисертаційного дослідження можуть використовуватися в клінічній практиці інфекційних відділень лікарень, центрів профілактики та боротьби зі СНІД, лікарями сімейної медицини, фтизіатрами, неврологами для покращання діагностики й профілактики ВІЛ-асоційованих захворювань.

Впровадження результатів дослідження у практику. Результати роботи впроваджені в клінічну практику відділень КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 21 ім. проф. Є.Г. Попкової ДОР», Дніпропетровського обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом, КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня м. Харкова», Івано-Франківської обласної клінічної інфекційної лікарні, КП «Полтавська обласна інфекційна лікарня Полтавської обласної ради». Теоретичні положення роботи включені в лекційний курс і практичні заняття кафедри інфекційних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Івано-Франківського національного медичного університету, Харківського національного медичного університету, Української медичної стоматологічної академії.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням, у якому автор особисто провела патентний пошук, аналіз даних наукової літератури з проблеми, що вивчається, визначила напрямок наукового дослідження, мету і конкретні завдання роботи. Здобувач самостійно проаналізувала інформаційні матеріали стосовно епідеміологічної ситуації з ВІЛ/СНІД в регіоні, провела відбір та детальне обстеження тематичних хворих, проводила клінічне спостереження за станом хворих та організувала проведення лабораторних досліджень. Разом із науковим консультантом проведено дослідження когнітивної функції з використанням тестів «міні-ментальної шкали» та «малювання годинника». Автором особисто проведено узагальнення отриманих результатів, їх аналіз, статистична обробка даних, сформовані всі розділи роботи, сформульовані висновки та практичні рекомендації; підготовлені до друку наукові результати досліджень. За

результатами дослідження розроблена ідея та створені корисні моделі прогнозування перебігу ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи обговорювалися та викладені на науково-практичних конференціях: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування» (Харків, 2011); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Клініка. Діагностика. Лікування» (Київ, 2011); Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів з міжнародною участю «Природно-осередкові інфекції» (Ужгород, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Клініка. Діагностика. Лікування. Профілактика» (Київ, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні підходи до діагностики та лікування сучасних інфекційних хвороб» (Київ, 2013); 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 «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (Київ, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю з сімейної медицини «Від науки до практики» (Дніпропетровськ, 2014); Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції інфекціоністів «Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб» (Харків, 2014); ІХ з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці» (Тернопіль, 2015); 1st Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-Infection with HIV (Варшава, Польща, 2015); науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (Київ, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Клініка. Діагностика. Лікування. Профілактика» (Київ, 2015); науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Мечніковські читання – 2016. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій» (Харків, 2016); ІІІ національній конференції «За кожне життя разом: прискорення до мети 90-90-90» (Київ, 2016); Міжнародній конференції «Healthy Living with HIV/22-23» (Барселона, Іспанія, 2016); науково-практичній конференції «Від науки до практики» (Дніпро, 2017); науково-практичній конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах» (Житомир, 2017); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична допомога інфекційним хворим в умовах реформування галузі охорони здоров'я» (Черкаси, 2017); науково-

практичній конференції з міжнародною участю «Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема» (Харків, 2017); Міжнародній конференції «16th European AIDS Conference in Milan» (Мілан, Італія, 2017); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Кров'яні інфекції як загальнодержавна проблема» (Луцьк, 2018); Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Сучасні діагностичні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста» (Чернівці, 2018).

Публікації. Матеріали дисертаційної роботи опубліковано в 47 наукових працях, у тому числі 25 статей у виданнях, що входять до переліку наукових фахових видань, з них: 1 – включена до Web of Science Core Collection; 19 – включені до профільних міжнародних наукометричних баз даних (окрім Web of Science Core Collection та Scopus), у тому числі 2 статті – у закордонних фахових виданнях; 17 тез – у матеріалах всеукраїнських та міжнародних конгресів, з'їздів, науково-практичних конференцій, 3 деклараційних патенти на корисну модель, 1 впровадження до Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я, 1 інформаційний лист.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційну роботу написано відповідно до загальноприйнятої форми загальним обсягом 384 сторінки (основний текст 288 сторінок) машинописного тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних літературних джерел (133 публікації кирилицею та 302 латиницею). Дисертація ілюстрована 59 таблицями та 48 рисунками).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Усього до дослідження було залучено 701 особу, з яких 674 – ВІЛ-позитивних пацієнтів. Четверту (4) клінічну стадію ВІЛ-інфекції та ВІЛ-асоційовані захворювання головного мозку мали 482 пацієнти, у тому числі 451 хворий (основна група дослідження) був госпіталізований у відділення міської клінічної лікарні (МКЛ) №21 м. Дніпра (м. Дніпропетровськ) та у відділення Обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом (ЦПБС) у період з 2010 по 2017 рік з причини маніфестації неврологічних захворювань; 31 хворий знаходився на момент 2017 року під амбулаторним спостереженням у Дніпропетровському міському та обласному центрах профілактики та боротьби зі СНІДом і мав в анамнезі перенесені захворювання ЦНС, індикаторні для 4 клінічної стадії ВІЛ-інфекції. Усі пацієнти мали відповідні записи в медичних картках.

Серед 451 пацієнта основної групи дослідження з ВІЛ-асоційованими захворюваннями головного мозку було 263 (58,3 %) чоловіків і 188 (41,7 %) жінок; вік хворих коливався від 19 до 65 років та в середньому складав $38,6 \pm 0,37$ років. Інші хворі на ВІЛ з неврологічними захворюваннями ($n=31$) також вірогідно не відрізнялись від основної групи за віковим і гендерним складом: середній вік – $36,9 \pm 1,48$ років ($p=0,245$ за t -критерієм), чоловіків – 13 (41,9 %), жінок – 18

(58,1 %) ($p=0,091$ за FET). Переважання серед обстежених хворих осіб найбільш активного працездатного віку (25-49 років) – 417 (86,5 %) наголошує на соціальній значущості проблеми. Серед 451 пацієнта основної групи отримували АРТ 178 (39,5 %) хворих, з яких у 80 (44,9 %) тривалість АРТ до маніфестації неврологічних проявів не перевищувала 6 місяців.

Критерії включення пацієнтів основної групи в дослідження: вік – старші за 18 років; згода на участь у дослідженні й виконання всіх необхідних діагностичних процедур; встановлений діагноз ВІЛ-інфекції та захворювань ЦНС, зумовлених ВІЛ. Критерії виключення: вік – менший за 18 років; відмова пацієнта брати участь у дослідженні, вагітність, наявність декомпенсованих хронічних захворювань, онкологічної патології, неасоційованої з ВІЛ-інфекцією.

Для реалізації окремих завдань дисертаційної роботи дизайн дослідження передбачав формування вибірок з числа пацієнтів основної групи:

- визначення показників вірусного навантаження (ВН) ВІЛ РНК, ІФН- γ , ОБМ та $\beta 2$ -МГ у плазмі крові та СМР – 48 пацієнтів (дослідження проводилось на початку госпіталізації до призначення АРТ та етіотропного лікування опортуністичних інфекцій);

- морфологічне дослідження автопсійного матеріалу хворих, які померли від неврологічних захворювань – 191.

Усі сформовані вибірки були репрезентативними відносно загальної вибірки дослідження ($n=451$) за основними демографічними, клінічними і лабораторними показниками, що дозволило поєднати основні закономірності, встановлені на різних етапах дослідження, і поширити зроблені висновки на весь контингент хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС.

З метою дослідження впливу індивідуальних особливостей людини на перебіг захворювання проведено типування алелей гена DRB1-локусу по системі HLA II класу у 70 пацієнтів з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції, серед яких 31 пацієнт мав в анамнезі перенесені захворювання ЦНС; 39 – мали індикаторні для 4 клінічної стадії ураження іншої локалізації. Дані порівнювались з результатами дослідження В. В. Маврутенкова, Л. Р. Шостакович-Корецької (2007) серед 188 ВІЛ-негативних жителів Придніпровського регіону.

З метою виявлення когнітивної дисфункції у ВІЛ-позитивних пацієнтів до дослідження були залучені 95 осіб у віці від 23 до 65 років (середній вік – $42,4 \pm 0,9$ років) з підтвердженою ВІЛ-інфекцією, які знаходились під диспансерним наглядом у Дніпропетровському міському та обласному ЦПБС та не мали на час обстеження клінічних ознак захворювань ЦНС.

Групи порівняння формувалися з числа: ВІЛ-позитивних пацієнтів без захворювань ЦНС (головного мозку) ($n= 97$), у тому числі пацієнтів з 1-2 клінічними стадіями ВІЛ ($n= 30$); пацієнтів із 3 стадією ($n= 28$), пацієнтів із 4 стадією ВІЛ ($n= 39$); ВІЛ-негативних пацієнтів – реконвалесцентів після перенесених менінгітів за умов санації СМР ($n= 7$); практично здорових донорів ($n= 20$). Зазначені групи також статистично не відрізнялись за демографічними показниками від загальної групи ВІЛ-інфікованих пацієнтів із захворюваннями ЦНС. Від усіх пацієнтів було отримано письмову згоду на проведення

дослідження.

Обстеження пацієнтів включало аналіз скарг, анамнестичних даних, результатів фізикального огляду, лабораторних та інструментальних досліджень, детальний аналіз записів медичних карток. Обстеження й лікування пацієнтів здійснювалось згідно з нормативними документами МОЗ України: «Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» (Наказ МОЗ №551 від 12.07.2010); «Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у дорослих та підлітків» (Наказ МОЗ України 13.04.2007, №182); «Рекомендації з профілактики та лікування опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків» (CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, 2009-2017); рекомендацій European AIDS Clinical Society (2011-2017). Види лікування, не передбачені клінічними рекомендаціями та настановами, не використовувались. Постановка діагнозу ВІЛ та ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС базувалась на міжнародній класифікації хвороб 10 перегляду відповідно до шифрів: ((B20—B24) хвороби, зумовлені вірусом імунодефіциту людини [ВІЛ]). Критерії діагностики клінічних стадій ВІЛ відповідали рекомендаціям ВООЗ та клінічному протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції в дорослих та підлітків (Наказ МОЗ України №551 від 12.07.2010).

Детекція ВІЛ здійснювалась у сертифікованій лабораторії імуноферментних досліджень МКЛ № 21 (Свідоцтва про атестацію вимірювальної лабораторії №001882, №002593, №003638) за допомогою серологічних реакцій на імуноферментному аналізаторі «Immunochem 2100» (США, №501020009CSE, початок експлуатації 2009). Антитіла до ВІЛ виявляли методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем «НПК «ДІАПРОФ-МЕД» (Україна). У разі позитивного результату контроль проводився з використанням тест-систем «Рекомбінант-ВІЛ 1,2-МБА» (Україна) для виявлення сумарних антитіл IgM, IgA, Ig G до ВІЛ 1, ВІЛ 1 групи О та ВІЛ 2 методом ІФА на твердофазному носії.

Кількісне визначення ВІЛ РНК здійснювалось у сертифікованій лабораторії Дніпропетровського обласного ЦПБС за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на приладі Abbott m2000sp та ампліфікаторі Abbott Real-time m2000rt (США, № SN – 275020648, випуск 2008р.) з використанням набору реагентів для ампліфікації Abbott RealTime HIV-1. Дослідження Т-клітинної ланки імунітету (CD4+, CD3+, CD45+) проводили шляхом імунофенотипування моноклональними антитілами з подальшим аналізом за методом проточної лазерної цитометрії з використанням прибору «Vecton Dickinson» («Becton Coulter», США), з 2013 р. – цитометричної системи FC 500 («Becton Coulter», США, № SN – AV- 49404, випуск 2012р.) із встановленим параметром Field Stop з використанням наборів реагентів «Моноклональні антитіла CD3/ CD4/ CD45» та «Cyto-Stat триХРОМ CD45-FITC/ CD4-RD1/CD3-PC5» («Becton Coulter» США).

Для ідентифікації опортуністичних інфекцій ЦНС у пацієнтів з ВІЛ використовувались методи: культуральне дослідження СМР; мікроскопія СМР;

ПЛР: ампліфікація нуклеїнових кислот: *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxoplasma gondii*, *Herpesviridae* (EBV, CMV, HSV1,2) у відділі молекулярно-генетичних досліджень Діагностичного центру ДМА (Свідоцтво про атестацію №ПЧ07-0/1781-2015); ТБ - Xpert®МТВ / RIF-аналіз (у лабораторії Дніпропетровського обласного клінічного лікувально-профілактичного об'єднання «Фтизіатрія»); ІФА (як допоміжний метод тільки під час комплексної оцінки): визначення IgG, IgM до *T. gondii*, EBV, CMV, HSV1,2 з використанням імуноферментних тест-систем «Діапроф-Мед» (Україна); до *M. tuberculosis* АТ-Туб-Бест («Вектор-Бест», РФ) (у лабораторії МКЛ №21 та обласного ЦПБС).

Визначення рівня ОБМ у СМР, ІФН- γ та β 2-МГ у плазмі крові та СМР проводилось за допомогою «сендвич» - варіанту твердофазного імуноферментного аналізу на аналізаторі «Immunochem 2100» (США, №501020009CSE) із використанням тест-систем для визначення: ОБМ («Beckman Coulter», США); ІФН- γ («гамма-інтерферон-ІФА-бест», ЗАО «Вектор-бест», РФ); β 2-МГ (B2MG ELISA, «DRG», США). Забір матеріалу (крові та СМР) проводився одночасно в перші дні госпіталізації до початку призначення АРТ та етіотропної терапії нейроінфекцій у відділеннях міської клінічної лікарні №21 та ОЦПБС м. Дніпра.

Патологічні зміни тканини мозку аналізувались за результатом гістологічного дослідження зразків автопсійного матеріалу тканини мозку, забарвлених гематоксиліном та еозином, з використанням світлового мікроскопа «Leica» (модель 134922, США) при збільшенні $\times 150$ та $\times 600$. Дослідження проводилось на базі патологоанатомічних відділень Дніпропетровської МКЛ №21 (завідувач В. О. Логвіненко) та Дніпропетровської обласної дитячої клінічної лікарні (завідувач Т. В. Усенко).

Типування гена DRB1 проводили за допомогою ПЛР, варіантом сиквенс-специфічних праймерів (PCR-SSOP) з використанням наборів «HLA-ДНК-ТЕХ» («ДНК-Технологія», РФ) та ампліфікаторів («iCycler iQ5, Bio-Rad», США, випуск 2008 р.) у відділі молекулярно-генетичних досліджень (д. біол. наук Т. В. Маврутенкова) Діагностичного центру ДЗ «ДМА» (Свідоцтво про атестацію №ПЧ07-0/1781-2015). Використовували комплект реагентів для типування генів DRB1 головного комплексу гістосумісності людини (МНС (HLA)), призначений для одночасного визначення 13 груп алелей гена DRB1: *01, *03, *04, *07, *08, *09, *10, *11, *12, *13, *14, *15, *16 (A 02, 05, 17, 19).

Оцінка ментального статусу проводилась за результатами короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE) та тесту «малювання годинника». Результати тесту MMSE оцінювались за кількістю набраних балів: 28 – 30 – немає порушень когнітивних функцій; 24 – 27 – переддементні когнітивні порушення; 20 – 23 – деменція легкого ступеня; 11 – 19 – деменція помірного ступеня; 0 – 10 – важка деменція. Будь-яке відхилення від правильного виконання тесту «малювання годинника» (6 балів) розцінювалось як ознака когнітивної дисфункції (від 5 до 1 бала).

Оцінку сумарного індексу проникнення препаратів (CPE) схем АРТ у ЦНС проводили згідно із запропонованою в роботі N. M. Robbins et al. (2016) системою,

яка базувалась на визначенні СРЕ як «бінарної змінної вище та нижче медіанних значень» суми індексів проникнення кожного з препаратів схеми (S. Letendre, 2008, з доповненням у 2014 р.). $CPE \leq 7$ визначався як низький індекс, а $CPE \geq 8$ – як високий.

Інформаційна база для проведення динамічного та структурного аналізу епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції як в країні загалом, так і на регіональному рівні для з'ясування основних закономірностей та особливостей поширеності патології сформована із матеріалів державної та галузевої статистичної звітності (звіти Центру громадського здоров'я (ЦГЗ) МОЗ України та інформації Дніпропетровського обласного ЦПБС за 2005-2017 рр.).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакетів прикладних програм STATISTICA v.6.1 (StatSoft, США) (серійний номер AGAR909E415822FA), MedCalc v.11.5.0 (free trial). З урахуванням закону розподілу кількісних ознак, оціненого за критерієм Шапіро-Уїлка, використовували параметричні й непараметричні характеристики та методи порівняння: для нормального закону розподілу – середнє арифметичне (M), стандартну похибку (m), 95 % довірчий інтервал для середнього (95 % ДІ), критерії Стюдента (t) і Фішера (F); в інших випадках – медіану (Me), інтерквартильний розмах (IQR), критерій Манна-Уїтні (U). Множинні порівняння проводились за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA і Краскела-Уоліса (H) з попарним порівнянням за критеріями Стюдента з поправкою Бонфероні, Дункана або Даннетта (В.И. Юнкеров, 2011). Порівняння відносних показників проводили за двостороннім точним критерієм Фішера (FET) і Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Оцінку взаємозв'язку між чинниками проводили за коефіцієнтами рангової кореляції Спірмена (r_s), парної кореляції Пірсона (r), показником відношення шансів (odds ratio – OR) і його 95 % довірчим інтервалом (95 % CI). Для оцінки дискримінаційної значущості різних показників для прогнозування перебігу неврологічного захворювання проводився ROC-аналіз з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC) та операційних характеристик (чутливість, специфічність), а також багатфакторний дисперсійний аналіз (Main effects ANOVA) з розрахунком показника (K, %), що характеризує ступінь впливу кожного незалежного фактора (наслідок захворювання, нозологічна форма) на досліджувану ознаку. Для побудови математичних моделей і прогнозування використовували однофакторний регресійний аналіз, логістичну регресію, послідовний аналіз Вальда. Оцінку ефективності моделей проводили за показниками чутливості, специфічності й точності. Критичний рівень статистичної значущості при перевірці всіх гіпотез приймався $<5\%$ ($p < 0,05$).

Результати досліджень та їх обговорення.

Епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції в Україні та в Дніпропетровській області.

Аналіз кількості вперше зареєстрованих випадків ВІЛ-інфікування та захворюваності на СНІД за 13-річний період (2005-2017 рр.) показав зростання показників в Україні в 1,5 рази для ВІЛ (з 29,2 до 42,8 на 100 тис. населення) і в 2,4 рази – для СНІД (з 9,0 до 21,9 на 100 тис. населення), а в Дніпропетровській

області – в 1,9 рази (з 58,9 до 110,5 на 100 тис. населення) і в 3,0 рази (з 22,4 до 67,3 на 100 тис.) відповідно. При цьому, зіставлення рівнів захворюваності на ВІЛ і СНІД в Україні і області показало вірогідне переважання показників у регіоні як в окремі роки, так і в середньому за весь період спостереження – $92,8 \pm 4,2$ випадки ВІЛ-інфікування на 100 тис. і $45,2 \pm 5,2$ випадків СНІД на 100 тис. в області проти $41,0 \pm 1,4$ і $16,1 \pm 1,6$ на 100 тис. населення в Україні ($p < 0,001$).

Розраховані прогнози рівні захворюваності на СНІД в Україні у 2018-2020 рр. (рис.1) свідчать про їх подальше зростання та становлять в середньому $26,8 \pm 0,77$ випадків на 100 тис. населення на рік, а в Дніпропетровській області – $80,7 \pm 2,56$ на 100 тис., що закономірно прогнозує зростання захворюваності на опортуністичні інфекції.

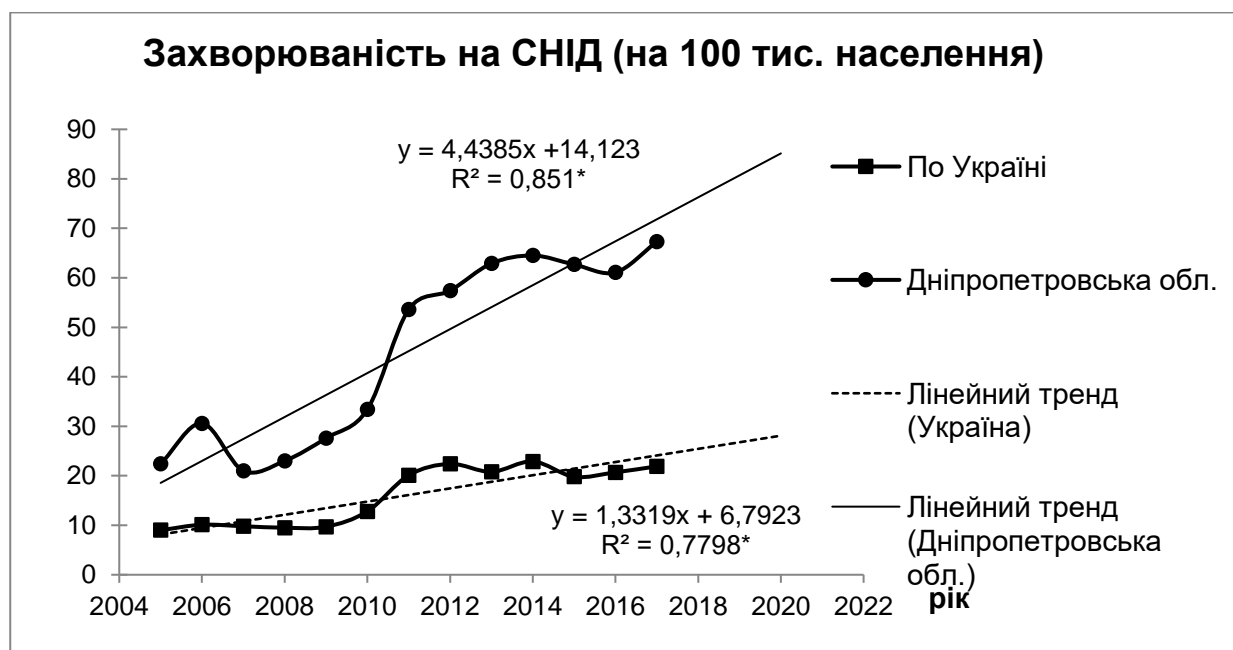


Рисунок 1 – Динаміка показників захворюваності на СНІД в Україні і Дніпропетровській області за 2005-2017 рр. і прогноз на 2018-2020 рр. Примітка. * – $p < 0,001$; x – (рік прогнозування – 2004).

Зростання первинних випадків захворюваності на ВІЛ/СНІД призводить до збільшення контингенту таких хворих. Розраховані за рівняннями регресії прогнози рівні поширеності ВІЛ-інфекції в Україні у 2018-2020 рр. становлять в середньому $384,6 \pm 9,7$ випадків на 100 тис. населення щорічно, в Дніпропетровській області – $949,6 \pm 25,4$ на 100 тис. Відповідні прогнози показники поширеності СНІД у ці періоди становлять: в Україні – $112,2 \pm 4,6$ на 100 тис. населення, в регіоні – $296,2 \pm 12,6$ на 100 тис. населення щорік.

Протягом останніх 5 років залишається практично незмінною (58,8 % у 2012 р. та 56,1 % у 2017 р.) кількість випадків пізнього виявлення ВІЛ (в 3-4 клінічних стадіях) в Дніпропетровській області (Дніпропетровський обласний ЦПБС, 2018), що обумовлює високу летальність. Аналіз показників смертності від наслідків СНІД (2005-2017 рр.) також засвідчив негативні тенденції до їх зростання. Щорічно в Україні від СНІД помирає у середньому ($3024,7 \pm 151,2$) осіб або ($6,8 \pm 0,4$) на 100 тис. населення, середній темп приросту – медіана (Me) 3,8 (IQR -

3,4-13,0) %. У Дніпропетровській області показники є значно гіршими: смертність у середньому становить (715,3±66,9) осіб або (21,5±2,1) на 100 тис. населення з щорічним темпом зростання на 9,9 (IQR -1,7-25,0) %. Прогнозні рівні смертності від СНІД в Україні у 2018-2020 рр. становлять в середньому 8,01±0,16 випадків на 100 тис. населення на рік; у Дніпропетровській області – 33,7±0,99 на 100 тис. щорік.

Демографічні, епідеміологічні та лабораторні характеристики пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями головного мозку та пов'язані з ними ризики відносно прогнозу

Поглиблений аналіз структури, основних епідеміологічних, демографічних і лабораторних характеристик випадків ВІЛ-асоційованих захворювань головного мозку серед 451 хворого, госпіталізованого в період з 2010 по 2017 р., показав, що 260 (57,6 %) з них були виписані або переведені в лікарні іншого профілю з покращанням стану, інші 191 (42,4 %) померли внаслідок захворювання. Групи хворих, що вижили та які померли, суттєво не відрізнялись за віком пацієнтів ($p=0,287$ за t -критерієм), проте серед померлих було більше осіб чоловічої статі – 66,0 % проти 52,7 % ($p=0,005$ FET). 44,1 % пацієнтів уперше звернулись до лікаря в терміни <1 року від моменту виявлення ВІЛ, що значно знизило шанси щодо успішного лікування. Отримані дані щодо пізньої діагностики ВІЛ відповідають результатам інших спостережень (В. А. Марциновська, 2014, Л. А. Дзяк та співавт., 2011) та офіційній статистиці щодо випадків ВІЛ/СНІДу. Тільки 32 (16,8 %) з числа пацієнтів, які померли, отримували АРТ до маніфестації клінічних проявів патології ЦНС. У 77 осіб (40,3 %) з летальним наслідком захворювання шлях інфікування був невизначений, у той час, як серед інших хворих такий відсоток був удвічі меншим (19,6 %; $p<0,001$ FET). Отже, ризик летального наслідку від захворювань ЦНС у ВІЛ-позитивних хворих вищий у чоловіків (OR=1,74; 95% CI 1,18-2,56), при пізньому встановленні ВІЛ-статусу (OR=1,16; 95% CI 1,10-1,22) і відсутності АРТ (OR=6,36; 95% CI 4,04-10,01).

Рівень CD4+ Т-лімфоцитів (ТЛ) серед ВІЛ-серопозитивних пацієнтів із ураженнями головного мозку знаходився в межах від 0 клітин/мкл до 426 клітин/мкл; медіана (Me) CD4+ ТЛ дорівнювала 49,0 (IQR 20,0-101,0) клітин/мкл, з найменшими рівнями у хворих, які померли – 40,0 (IQR 15,0-73,0) клітин/мкл проти 61,0 (IQR 25,0-129,0) клітин/мкл ($p<0,001$ U) у тих, хто вижив. У половини хворих (52,5 %) рівень CD4+ клітин не перевищував 50 клітин/мкл, що збільшувало ймовірність летального наслідку у 2,23 (95% CI 1,50-3,32) рази ($p<0,001$ FET). Навпаки, при рівні CD4+ ТЛ понад 100 клітин/мкл шанси летального наслідку від неврологічних захворювань зменшувались (OR=0,31; 95% CI 0,19-0,52). Більш високе ВН також відзначалось при летальному наслідку – 451035 (IQR 140984-1120402) ВІЛ РНК копій/мл або 5,65 (IQR 5,15-6,05) Lg коп/мл, що перевищувало аналогічні показники в тих, хто був виписаний з покращанням стану – 57592 (IQR 40-306512) РНК копій/мл або 4,76 (IQR 1,60-5,49) Lg коп/мл ($p<0,001$ U).

Дослідження СМР у пацієнтів із захворюваннями ЦНС визначило значні коливання основних біохімічних показників. Зокрема, встановлені відмінності

між середнім вмістом білка та глюкози в СМР пацієнтів, які померли та тих, хто вижив, відповідно, $0,54 \pm 0,05$ г/л та $2,32 \pm 0,09$ ммоль/л проти $0,42 \pm 0,04$ г/л та $2,63 \pm 0,09$ ммоль/л ($p=0,066$ t та $p=0,016$ t), що може бути пов'язаним із значним відсотком серед причин летальності туберкульозного й бактеріальних гнійних менінгітів, для яких гіпоглікорахія та гіперпротеїнарахія є більш типовими.

Особливості неврологічних захворювань у ВІЛ-інфікованих пацієнтів старшої вікової групи та ризику, пов'язані з віком

Дослідження особливостей ВІЛ-асоційованих захворювань головного мозку у пацієнтів, старших за 50 років ($n=53$; середній вік $53,1 \pm 0,50$ років) порівняно з групою осіб більш молодого віку ($n=398$; середній вік $36,6 \pm 0,30$ років), виявило тенденцію до більш високого показника летальності – 50,9 % проти 41,2 % ($p=0,186$ FET); домінування статевого шляху інфікування (63,9 % проти 40,4 %; $p=0,012$ FET); низький рівень охоплення АРТ: 22,6 % проти 41,7 % ($p=0,007$ FET), який в осіб за 50 років корелював з меншою тривалістю спостереження ($r_s=+0,35$; $p<0,001$) за рахунок пізнього виявлення ВІЛ. Закономірно, що Me Ig РНК ВІЛ у пацієнтів, старших за 50 років, була в 1,2 рази вищою, ніж у більш молодих пацієнтів – 5,72 (IQR 4,76-5,86) копій/мл проти 4,90 (IQR 2,03-5,61) копій/мл при $p=0,049$ U.

У структурі захворювань головного мозку у пацієнтів за 50 років, як і серед молодих осіб, переважав церебральний ТБ – 35,8 % і 37,4 % випадків відповідно ($p=0,881$ FET). Шанси розвитку когнітивних порушень у пацієнтів, старших за 50 років, були в 3,99 (95 % CI 2,17-7,32) рази вищими, ніж у більш молодих ВІЛ-інфікованих пацієнтів ($p<0,001$ FET), що може бути наслідком змін, пов'язаних зі старінням: селективної загибелі нейронів у гіпокампі (X. Wang et al., 2010) та утворення амілоїдних бляшок (P. R. Hof, J. N. Morrison, 2004). При цьому встановлено, що в осіб за 50 років когнітивні порушення на тлі прийому АРТ розвивалися частіше, ніж у пацієнтів групи порівняння (58,3 % проти 25,3 %, $p=0,020$ FET). Визначено тенденцію до розвитку цереброваскулярної патології (інсультів), що збігається з даними літератури (K. Goodkin, 2001; M. Tumbarello, 2003; V. Ovbiagele, A. Nath, 2011).

У пацієнтів, старших за 50 років, частіше діагностували ЕБВ- енцефаліти – 20,8 % проти 9,3 % випадків ($p=0,017$ FET), шанси розвитку яких в даній групі були в 2,20 (95 % CI 1,02-4,74) рази вищими, ніж у групі порівняння, що в літературі пояснюється тим, що «старіюча» імунна система, яка характеризується клональними експансіями CD8+ Т-клітин, не може контролювати реактивацію ЕБВ і ЦМВ (C. Wang, et al., 2014). Результати дослідження підкреслюють необхідність індивідуалізації тактики ведення пацієнтів залежно від віку для покращення прогнозу захворювання.

Спектр ВІЛ-асоційованих захворювань головного мозку серед госпіталізованих пацієнтів

Серед причин ВІЛ-асоційованих захворювань головного мозку переважали опортуністичні інфекції, зокрема, ТБ ЦНС (37,3 %); церебральний токсоплазмоз (29,9 %); грибкові ураження ЦНС (17,1 %), у т.ч. криптококоз, кандидоз та неуточнені дріжджоподібні мікотичні інфекції; ураження ЦНС, зумовлені

ЕБВ (10,6 %) (рис. 2).

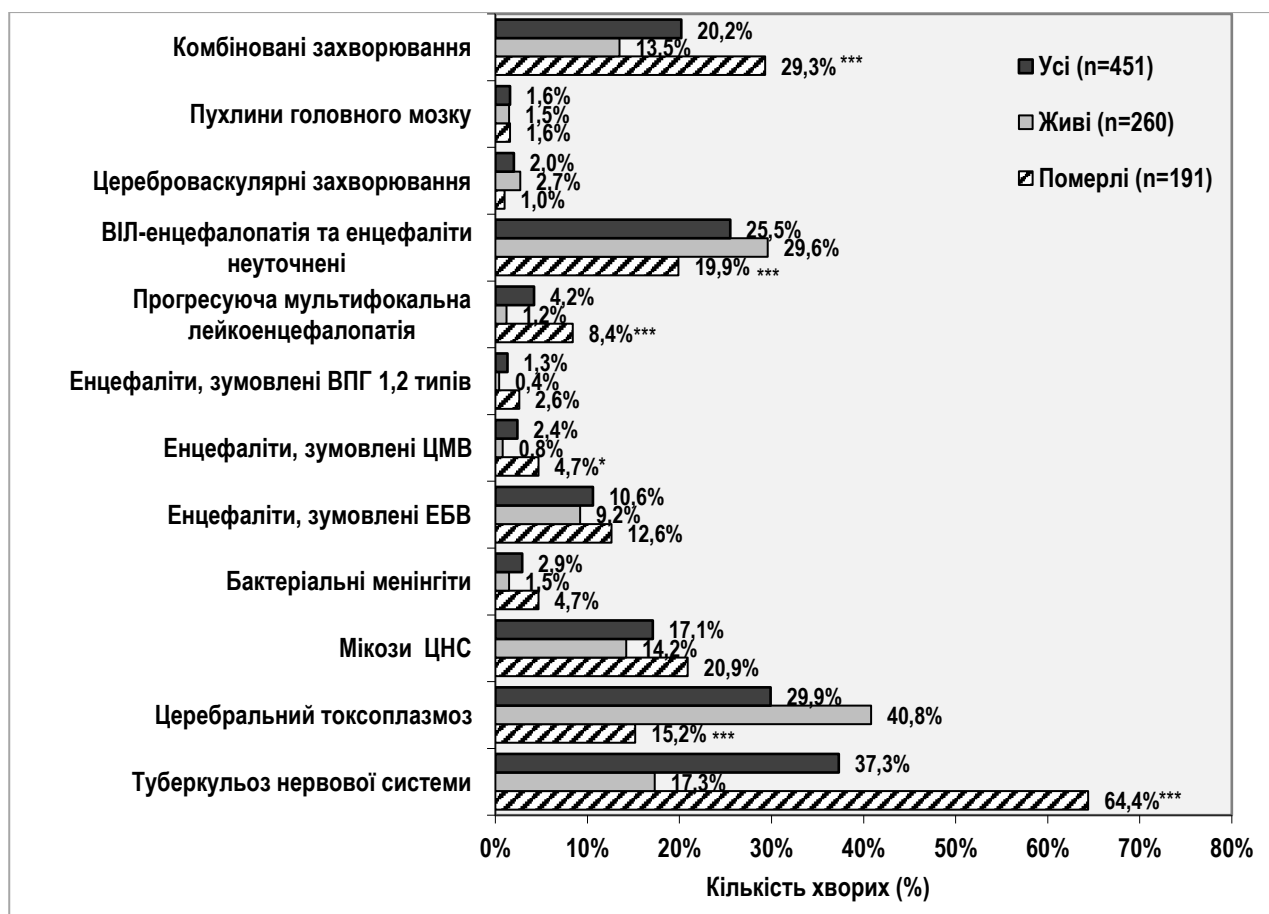


Рисунок 2 – Спектр захворювань головного мозку у ВІЛ-позитивних пацієнтів при різних наслідках хвороби

Примітки: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ порівняно з тими, хто вижив.

Незначна кількість пацієнтів з пухлинними ($n=7$) та цереброваскулярними захворюваннями ($n=9$) не відображає в повній мірі ситуацію з поширенням їх серед хворих на ВІЛ, зважаючи на лікування пацієнтів з цією патологією в лікарнях іншого профілю (Л. А. Дзяк, та співавт., 2011; С. К. Евтушенко, О. М. Ефименко, 2015).

Встановлено, що високий ризик летального наслідку асоціюється з ТБ ЦНС ($OR=8,64$; 95% CI 5,58-13,39; $p < 0,001$), ЦМВ енцефалітами ($OR=6,38$; 95% CI 1,36-30,0; $p < 0,05$) та ПМЛ ($OR=7,83$; 95% CI 2,24-27,38; $p < 0,001$). Виявлено тенденцію до зростання ймовірності несприятливого прогнозу при мікозах ЦНС ($OR=1,60$; 95% CI 0,97-2,62; $p=0,076$); бактеріальних гнійних менінгітах ($OR=3,16$; 95% CI 0,96-10,47; $p=0,084$); енцефалітах, зумовлених ВПГ- 1, 2 типів ($OR=6,85$; 95% CI 0,79-59,5; $p=0,088$). У 91 (20,2 %) випадку серед захворювань ЦНС мала місце коморбідність у вигляді поєднання двох та трьох різних уражень головного мозку, що значно ускладнило лікування та прогноз захворювання. З 91 пацієнта, які мали комбіновані захворювання ЦНС, 56 (61,5 %) померли внаслідок цих захворювань. Ко-інфекція частіше була представлена поєднанням ТБ нервової системи з грибковим менінгоенцефалітом – 27 випадків (29,7 %). Ризик летального наслідку

при ко-інфікуванні ЦНС у ВІЛ-позитивних хворих збільшується в 2,67 рази (95% СІ 1,66-4,29; $p < 0,001$).

У 11 пацієнтів захворювання ЦНС були пов'язані зі ЗСВІС та були представлені токсоплазмозним менінгоенцефалітом (МЕ) – 4 з 11 пацієнтів. У 2 випадках мав місце ТБ МЕ, в 2 – ко-інфекція ТБ та токсоплазмозу, у 2 – ЦМВ-енцефаліт та в одному – енцефаліт невизначеної етіології. Серед пацієнтів зі ЗСВІС-асоційованими захворюваннями ЦНС переважали жінки – 7 з 11. Ме початкового рівня CD4+ дорівнювала 50,0 (IQR 22,0-94,0) клітин/мкл. З препаратів, які входили до складу схем АРТ, найбільш часто призначався ламівудин (ЗТС) – 10 з 11 випадків та тенофовір (ТДФ) – 6 з 11 випадків. 10 з 11 пацієнтів з неврологічною маніфестацією ЗСВІС – були виписані з лікарні з покращанням стану.

Клінічні паралелі ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань

Аналіз клінічної картини в пацієнтів із різними за етіологією захворюваннями головного мозку здебільшого показав неспецифічність клінічних проявів захворювання, що можна пояснити частим (20,2 %) ко-інфікуванням ЦНС та можливістю загальних фокусних та дифузних змін у тканині мозку. Встановлено, що несприятливий прогноз асоціюється з важким перебігом захворювання, що супроводжується порушенням свідомості (OR=6,11; 95% СІ 3,31-11,28; $p < 0,001$), позитивними менінгеальними симптомами (OR=3,92; 95% СІ 2,23-6,89; $p < 0,001$), судомами (OR=2,35; 95% СІ 1,14-4,83; $p = 0,019$) та підвищенням температури тіла $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ (OR=2,92; 95% СІ 1,83-4,65; $p < 0,001$).

Водночас, при таких клінічних проявах ураження мозку, як парези черепних нервів, моно- і геміпарези, порушення зору, координації та мовлення, які здебільшого супроводжують церебральний токсоплазмоз, цереброваскулярні захворювання, пухлини ГМ, енцефаліти неуточної етіології, летальні наслідки реєструвались рідше.

Найбільш розповсюдженими клінічними проявами при ТБ головного мозку є: головний біль (37,5 %), лихоманка $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ (30,4 %), менінгеальні симптоми (20,8 %); при токсоплазмозному енцефаліті – головний біль (33,3 %), парези черепних нервів і кінцівок (43,7 %), порушення координації (45,9 %), когнітивні розлади (16,3 %), дизартрія (12,6 %), лихоманка $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ (11,1 %) і судоми (11,1 %); при мікотичних ураженнях НС: головний біль (95,8 %), координаційні розлади (79,2 %); позитивні менінгеальні симптоми (41,7 %); порушення свідомості (12,5 %); когнітивні розлади (16,7 %); розлади зору (12,5 %); дефіцит черепних нервів (33,3 %); судоми та дизартрія (12,5 %).

Демографічні та лабораторні характеристики найбільш поширених інфекційних захворювань ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Аналіз основних демографічних та лабораторних характеристик найбільш розповсюджених інфекційних уражень центральної нервової системи показав у більшості випадків ті ж закономірності, що й у групі в цілому з відмінностями деяких показників.

Туберкульоз ЦНС. Серед 168 хворих з туберкульозним ураженням ЦНС переважали чоловіки – 109 (64,9 %). 26,8 % пацієнтів вижили та були переведені в

профільні відділення, інші 73,2 % хворих померли внаслідок захворювання. Висока летальність могла бути пов'язаною з генералізованою формою інфекції у всіх померлих хворих, коморбідністю та, можливим розвитком церебральних васкулярних порушень (Ю. К. Хохлов, 2015). Переважна кількість пацієнтів (54,2 %) уперше звернулась до лікаря в пізні терміни від можливого інфікування ВІЛ, більшість з них померли (81,3 %). Шлях трансмісії інфекції був відомий у 121 пацієнта (72,0 %), з яких 38 (22,6 %) були інфіковані статевим шляхом, та 83 (49,4 %) – при вживанні ін'єкційних наркотиків.

У 53 (31,5 %) випадках мало місце поєднання ТБ з іншими інфекційними ураженнями головного мозку, у тому числі у 7 пацієнтів (4,2 %) в СМР було одночасно виявлено три збудника. У більшості спостережень ко-інфекція ТБ була представлена поєднанням з дріжджовими грибами – 27 випадків (16,1 %), у 11 (6,5 %) пацієнтів у СМР була визначена ДНК ЕБВ, у 15 (8,9 %) осіб ТБ ЦНС був діагностований разом з токсоплазмозом, у 4 (2,4 %) – з ЦМВ енцефалітом та у 3 (1,8 %) – з бактеріальним менінгоенцефалітом. Визначено вірогідне збільшення кількості летальних випадків при поєднанні ТБ з ЕБВ інфекцією – померли 90,9 % ($p < 0,001$ FET) та з грибовою інфекцією – померли 70,4 % ($p = 0,006$ FET) хворих. При одночасному виявленні у СМР збудників ТБ та бактеріальної стрепто- та стафілококової інфекції ($n=3$) спостерігалась 100 % летальність.

Показник CD4+ ТЛ у пацієнтів з ВІЛ та ТБ ЦНС знаходився в межах від 0 клітин/мкл до 1024 клітин/мкл, що узгоджується з тим, що МБТ, на відміну від інших опортуністичних патогенів, можуть викликати захворювання в осіб з нормальним показником CD4+ТЛ (P. Sonnenberg, 2005), однак більшість випадків ТБ виникла на тлі важкої імуносупресії (Me CD4+ ТЛ – 43,5 кл/мкл (IQR 18,0-85,5)). Рівень CD4+ ТЛ < 50 клітин/мкл був визначений у 56,0 % пацієнтів та збільшував ризик летального наслідку в 2,43 рази (95 % CI 1,20-4,90). Більш високе ВН також відзначалось у пацієнтів з летальним наслідком – 5,66 (IQR 5,12-5,99) Lg коп/мл, що вірогідно перевищувало аналогічні показники у тих, хто був виписаний з покращанням стану – 3,66 (IQR 1,60-5,49) Lg коп/мл ($p = 0,001$ U). Вміст лейкоцитів у СМР варіював від 0 до 1700 клітин/мл (у випадку поєднання зі стафілококовим менінгітом (Me – 13,0 клітин/мл (IQR 3,0-115,0)) без вірогідної залежності від наслідку захворювання ($p = 0,333$ U)). Рівень протеїну в СМР коливався від 0,03 г/л до 3,30 г/л (Me – 0,33 г/л (IQR 0,23-0,66)), а рівень глюкози у СМР був від 0,2 до 7,0 ммоль/л, у середньому складав – $2,25 \pm 0,11$ ммоль/л. Відсутність змін вмісту білка і глюкози в СМР та незначний плеоцитоз або його відсутність у більшості пацієнтів характеризують ТБ ЦНС на тлі глибокої імуносупресії також в інших дослідженнях (В.Е. Бондарь та співавт., 2007).

Токсоплазмоз ЦНС. Токсоплазмозний енцефаліт був діагностований у 135 (29,9 %) осіб, з яких 71 (52,6 %) пацієнтів були чоловічої статі. На відміну від ТБ ЦНС, 106 (78,5 %) пацієнтів з токсоплазмозним енцефалітом було виписано із покращанням стану, що обумовлено достатньо високою ефективністю парентерального введення препарату триметоприму/сульфаметоксазолу, який призначався за умов відсутності в період спостереження реєстрації піриметаміну (рекомендованого в якості першої лінії терапії).

Шлях трансмісії інфекції був відомий у 101 пацієнта (74,8 %), з яких 54 (40,0 %) були інфіковані статевим шляхом, та 48 (34,8 %) – при ін'єкційному вживанні наркотиків. У 31,9 % пацієнтів діагноз був встановлений менш, ніж за рік до появи неврологічних симптомів, чим пояснювалось низьке охоплення АРТ (13,3 %). У 30 пацієнтів (22,2 %) мало місце поєднання токсоплазмозу з іншими захворюваннями ЦНС. Визначено збільшення відносного ризику летального наслідку в 4,5 рази (95 % СІ 1,42-14,29) при ко-інфекції токсоплазмозу з ТБ ($p < 0,05$) і в 4,21 рази (95 % СІ 1,11-15,90) при сполученні з ЕБВ-інфекцією ЦНС ($p < 0,05$). Рівень CD4+ ТЛ < 50 клітин/мкл, визначений у 56,3 % пацієнтів збільшував ризик летального наслідку в 3,03 рази (95 % СІ 1,18-7,75). Ме ВН (Lg ВН) в період розвитку неврологічних симптомів та летальному наслідку захворювання значно перевищувала аналогічний показник при покращенні стану – 6,20 (IQR 6,05-6,31) копій/мл проти 4,89 (IQR 1,60-5,72) копій/мл ($p = 0,029$ U), відповідно. Це відповідало відсутності АРТ до початку маніфестації неврологічних захворювань в усіх летальних випадках ($p < 0,001$). Рівень протеїну в СМР суттєво не відрізнявся залежно від наслідків хвороби – $0,46 \pm 0,13$ г/л у пацієнтів, які померли від захворювання проти $0,39 \pm 0,09$ г/л у тих, які вижили ($p > 0,05$).

Мікози ЦНС. Серед 77 пацієнтів з грибковими дріжджовими та дріжджоподібними інфекціями ЦНС чоловіки склали 48 (62,3 %). 48,1 % хворих були виписані з покращенням стану, 51,9 % випадків закінчились летально. *Candida spp.* було культурально підтверджено у 37 (48,1 %) пацієнтів; у 6 (7,8 %) випадках підтверджена наявність *Cryptococcus spp.*, інші грибкові агенти були розцінені, як невизначені дріжджі. Низький відсоток родової верифікації збудника при культуральному дослідженні та мікроскопії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів демонструють також дослідження О.Л. Панасюк, Д.В. Говорової (2017); С.А. Moran et al. (2018). Шлях трансмісії інфекції був відомий у 51 пацієнта (66,3 %), з яких 17 (22,1 %) були інфіковані статевим шляхом, а більшість – 34 (44,2 %) – при ін'єкційному вживанні наркотиків. У 68,8 % хворих інвазивні мікози ЦНС діагностувались у поєднанні з іншими інфекціями.

Багатомірний аналіз з використанням бінарної логістичної регресійної моделі з залежними змінними помер/ вижив показав, що ризик смерті був вищий серед тих, хто мав ТБ (OR=2,98; 95% СІ 1,13-7,87), і нижчий серед тих, хто заразився ЕБВ (OR=0,26; 95% СІ 0,07-0,94) та пацієнтів, які приймали АРТ (OR=0,25; 95% СІ 0,09-0,78), що узгоджується з опублікованими дослідженнями, оскільки АРТ має відомий позитивний вплив на результати ВІЛ-асоційованих неврологічних ускладнень (E.J. Wright, 2009), а ТБ залишається вагомим фактором ризику смерті серед пацієнтів з ВІЛ (С.Н. Lu et al., 2001).

Рівень CD4+ < 50 клітин/мкл мали 48 (62,3%). Середній рівень лейкоцитів у СМР становив 14,0 (IQR 2,0-92,0) клітин/мл, вищий рівень лейкоцитів мали пацієнти, які померли (21,0 (IQR 2,0-115) клітин/мл) ніж ті, у кого покращився стан (10,5 (IQR 2,0-57,5) клітин/мл) ($p = 0,048$ U). Середня концентрація білка у СМР склала $0,46 \pm 0,06$ г/л та не відрізнялась залежно від наслідку захворювання ($p > 0,05$). Рівень глюкози у СМР коливався у межах від 1,2 до 4,8 ммоль/л і також суттєво не відрізнявся між тими, хто помер і хто вижив – ($2,43 \pm 0,13$) ммоль/л

проти ($2,71 \pm 0,20$) ммоль/л ($p=0,229$ t). Означені зміни в СМР не мають специфічності при порівнянні з ТБ ураженнями, на що вказують також результати дослідження А. R. Ganiem (2013).

Епштейна-Барр вірусна інфекція в структурі захворювань ЦНС. З 48 (10,6 %) пацієнтів, у СМР яких була виявлена ДНК ЕБВ, чоловіків було 27 (56,3%). 24 (50,0 %) пацієнти були виписані з покращанням стану, а 24 (50,0 %) – померли внаслідок захворювання. АРТ отримували лише 25,0 % пацієнтів. У 33 хворих (68,8 %) мало місце поєднання ЕБВ з іншими патогенами у СМР, що значно ускладнило ведення пацієнтів за рахунок можливості асимптоматичного існування вірусу та маніфестації клінічної картини пов'язаної з іншим збудником. Найбільш часто ЕБВ виявлявся у СМР з токсоплазмозною і кандидозною інфекцією (по 27,3 % випадків) та ТБ інфекцією (21,2 %); у 15,2 % пацієнтів визначалось ко-інфікування одночасно трьома патогенами. Часте співіснування з іншими патогенами в ЦНС є достатньо типовим для ЕБВ (M. J. Kelly et al., 2011).

52,1 % пацієнтів мали рівень $CD4^+$ ТЛ < 50 клітин/мкл. У 27 (56,3 %) пацієнтів з ЕБВ-інфекцією ЦНС був виявлений плеоцитоз, у тому числі у 6 (12,5 %) з моноінфекцією ЕБВ. Серед клінічних варіантів ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС у пацієнтів з ЕБВ у СМР, при моно- та ко-інфекції найбільш часто мали місце менінгоенцефаліти (45,8 %) та енцефаліти (37,5 %); в 10,4 % випадків був діагностований менінгіт без ознак енцефаліту, а в 6,3 % – лімфома ЦНС. Аналіз клінічних випадків ЕБВ-індукованих лімфом у пацієнтів, які отримували тільки АРТ, довів її ефективність, свідченням чого є елімінація ЕБВ, тривала ремісія (>9 років) з повним регресом пухлини в одному випадку та значне зменшення розміру лімфоми протягом 4 років спостереження в іншому випадку, що свідчить про необхідність невідкладного призначення АРТ при означеній патології.

Бактеріальні менінгіти. Бактеріальні менінгіти з верифікованим збудником виявлено у 13 з 451 (2,9 %) пацієнтів з ВІЛ-асоційованими ураженнями головного мозку. Здебільшого серед патогенів виявлялись *Staphylococcus haemolyticus* ($n=5$) і *Streptococcus pneumoniae* ($n=4$); по одному випадку виявлено *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pyogenes* та *Acinetobacter lwoffii*, яка характеризується високою резистентністю до існуючих антибактеріальних препаратів. Бактеріальні гнійні менінгіти характеризувались високим відсотком хворих з показником $CD4^+$ < 50 клітин/мкл (69,2 %) та кількістю летальних випадків (69,2 %), помірним плеоцитозом (Me - 408,0 (165,6-853,0)) клітин/мл), що за даними, які наводять в своїх дослідженнях Д.А. Задирака і Е.В. Рябоконт (2013) і Т. В. Чабан (2012) значно нижче аналогічного показника в імунокомпетентних пацієнтів. У 6 хворих перебіг захворювання ускладнився наявністю ко-інфекції ЦНС: ТБ і токсоплазмозу (по 1 випадку), ЕБВ (2 випадки), мікозів (4 випадки), з яких 5 випадків закінчились летально. АРТ отримував тільки один хворий з менінгітом, викликаним *Staphylococcus haemolyticus*, який після лікування був виписаний з покращанням стану.

Поширеність когнітивних порушень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів без клінічної маніфестації неврологічних захворювань

Проведене дослідження когнітивної функції у 95 пацієнтів у віці від 23 до 65 років (середній вік – $42,4 \pm 0,9$ років) з ВІЛ-інфекцією, які не мали ознак нейро-СНІДу, показало наявність переддементних порушень у 43,1 % пацієнтів за тестом MMSE та у 26,3 % пацієнтів за результатом тесту «малювання годинника», що узгоджувалось з іншими спостереженнями, які свідчать, що когнітивні розлади є загальною ознакою хронічної ВІЛ-інфекції незалежно від рівня ВН та CD4+ клітин (Ch. Eggers, 2017).

Не виявлено вірогідного зв'язку між ступенем когнітивних порушень та стадією ВІЛ-інфекції. Дослідження показало наявність кореляційних зав'язків між ступенем когнітивних порушень та тривалістю АРТ – за шкалою MMSE: $r_s = -0,27$, $p < 0,01$, для тесту «малювання годинника» – $r_s = -0,22$, $p < 0,05$, що свідчить про протекторний ефект АРТ відносно виникнення та прогресування когнітивних розладів. Середній бал за шкалою MMSE для пацієнтів, які не отримували АРТ, становив $21,33 \pm 3,93$, а у пацієнтів з тривалістю терапії до одного року – $26,58 \pm 0,67$ ($p < 0,05$ порівняно з групою без АРТ), при тривалості АРТ від 5 до 10 років – $28,00 \pm 0,37$ балів ($p < 0,001$ і $p < 0,05$, відповідно).

Визначена тенденція до збільшення частоти когнітивних порушень у ВІЛ-інфікованих осіб при застосуванні ефавірензу порівняно з тими, хто приймав інші препарати АРТ: за шкалою MMSE $r_s = +0,23$, $p < 0,05$, для тесту «малювання годинника» – $r_s = +0,28$, $p < 0,01$, що не виключає нейротоксичного ефекту, який вважається суперечливим (N. Ciccarelli et al., 2011; E. H. Decloedt, G. Maartens, 2013). Використання долутегравіру, який, як припускають (F. Parant et al., 2018), також може мати нейротоксичний ефект, у нашому дослідженні на погіршення результатів тестування суттєво не вплинуло: за шкалою MMSE – $r_s = +0,15$, $p > 0,05$, для тесту «малювання годинника» – $r_s = +0,14$, $p > 0,05$. Встановлено, що застосування замісної терапії (метадону) у споживачів наркотиків зменшувало відносний ризик розвитку когнітивних розладів – для тесту «малювання годинника» – $r_s = -0,41$, $p < 0,001$. Аналіз зв'язків показників CD4+ ТЛ та ВН зі ступенем вираженості когнітивних розладів довів наявність вірогідного зв'язку лише з ВН в динаміці спостереження ($r_s = -0,20$, $p < 0,05$ для тесту MMSE).

Оцінку сумарного індексу проникнення препаратів (CPE) схем АРТ через ГЕБ провели згідно із запропонованою в роботі M. Robbins et al. (2016) системою, яка базувалась на визначенні CPE, як «бінарної змінної вище та нижче медіанних значень» суми індексів проникнення кожного з препаратів схеми. Сумарний індекс CPE ≤ 7 визначався як низький індекс, а CPE ≥ 8 – як високий. Серед 95 пацієнтів групи дослідження АРТ отримували 96,8 %. Аналіз результатів виконання тесту MMSE залежно від CPE (включно з пацієнтами, які не отримували АРТ) показав наявність прямого вірогідного зв'язку між ними – $r_s = +0,23$; $p < 0,05$. При відсутності АРТ або використанні схем препаратів з індексом ≤ 7 загальна бальна оцінка за тестом MMSE зменшувалась (табл. 1).

Таблиця 1 – Результати тесту MMSE залежно від індексу проникнення в ЦНС препаратів, які входять в схеми АРТ

MMSE (бали)	Сумарний СРЕ схем АРТ					
	0 (n=3)	6 (n=8)	7 (n=42)	8 (n=24)	9 (n=17)	10 (n=1)
28-30	1 (33,3%)	4 (50,0%)	22 (52,4%)	17 (70,8%)	9 (52,9%)	1 (100,0%)
24-27	–	2 (25,0%)	13 (31,0%)	4 (16,7%)	4 (23,5%)	–
20-23	–	1 (12,5%)	7 (16,7%)	3 (12,5%)	4 (23,5%)	–
11-19	2 (66,7%)	1 (12,5%)	–	–	–	–
В середньому, Me (IQR)	19,0 (16,0-29,0)	27,5 (24,5-28,0)	28,0 (27,0-29,0)	29,0 (27,0-29,5)	28,0 (26,0-30,0)	28,0

Як видно з таблиці 1, найкращі результати виконання тесту демонструють пацієнти, які отримують схеми з індексами СРЕ=8 (70,8 % мають бали 28-30 за шкалою MMSE). Звертає увагу деяке погіршення результатів тестування при збільшенні СРЕ до 9, що може бути наслідком проявів нейротоксичності препаратів, які краще проходять через ГЕБ (S. M. Kranick, A. Nath., 2012). Аналіз результатів тестування з використанням тесту «малювання годинника» також показав тенденцію до покращення результатів тесту зі збільшенням індексу проникнення препаратів схем через ГЕБ ($r_s=+0,17$; $p<0,10$). Таким чином, визначено доцільність урахування індексу проникнення препаратів АРТ в ЦНС для профілактики когнітивних розладів.

Морфологічні характеристики уражень головного мозку в пацієнтів з ВІЛ-асоційованими неврологічними захворюваннями

Проведений аналіз 191 випадку смерті від ВІЛ-асоційованих уражень головного мозку пацієнтів. Вік померлих коливався від 21 до 61 року та в середньому складав $39,0 \pm 0,58$ років. Спектр захворювань ЦНС, які призвели до летального наслідку, представлений на рис.1.

Дослідження невропатологічних процесів у матеріалі мозкової тканини померлих хворих виявило мультифокальні та дифузні зміни, які могли бути пов'язані з пошкодженнями мозку, викликаними ВІЛ та/або наслідками опортуністичних захворювань та токсичних факторів, зокрема, вживанням наркотичних речовин і нейротоксичних препаратів. Аналіз гістологічних змін тканини головного мозку пацієнтів, померлих від найбільш розповсюджених опортуністичних інфекцій (туберкульоз, токсоплазмоз та мікози ЦНС), показав наявність як специфічних ознак, які підтвердили причину захворювання, так і неспецифічних змін, які спостерігались незалежно від етіології захворювання.

Зміни, викликані *M. tuberculosis*, були представлені ексудативно-некротичним енцефалітом з великою площею казеозного некрозу та макрофагально-лейкоцитарною інфільтрацією (рис. 3), проліферацією астроцитів. У всіх випадках ураження головного мозку, пов'язаних з дією *M. tuberculosis*, визначались явища васкуліту та фокуси демієлінізації (рис. 4). За даними інших досліджень (В.М. Козько, 2013; А. В. Бондаренко, 2014; Т.В. Тлусової, 2015) такі зміни є більш типовими для туберкульозного ураження мозку на тлі імуносупресії, ніж «класичні» гранульоми з гігантськими клітинами Лангханса.

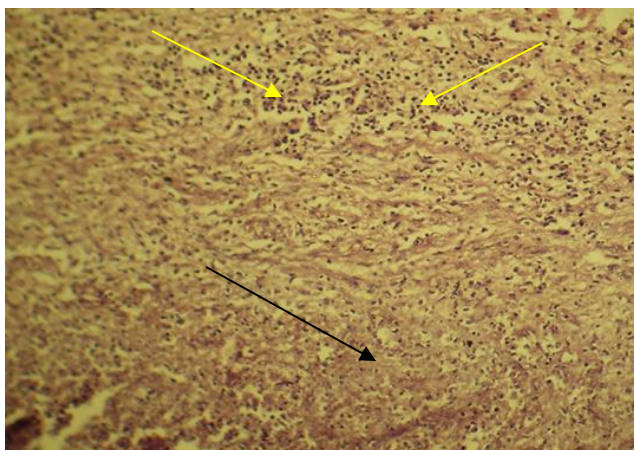


Рисунок 3 – Ексудативно-некротичний енцефаліт, викликаний *M. tuberculosis*, з великою зоною казеозного некрозу (чорна стрілка) та інфільтрацією макрофагів-лейкоцитів (жовті стрілки). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x150

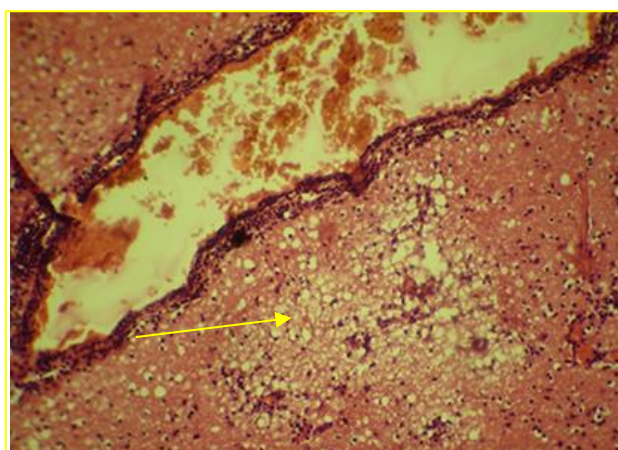


Рисунок 4 – Випадок туберкульозного менингоенцефаліту. Васкуліт венотної судини, поруч в тканині мозку вогнище демієлінізації (жовта стрілка). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x150

Зміни мозку, спричинені криптококами, були представлені кластерами грибів *Cryptococcus neoformans* (рис. 5) з некрозом тканин головного мозку, утворенням кист, фокальною депігментацією чорної субстанції, некробіозом. Також були виявлені явища васкуліту та ангіоматозу.

Патологічні зміни у хворих з токсоплазмозним енцефалітом спостерігались у вигляді скупчень трофозоїтів (рис. 6) у тканині головного мозку з утворенням псевдоцист, нейронофагії та ламінарного набряку мієлінового шару, явищами васкуліту, вакуолізації та чисельними фокусами демієлінізації.

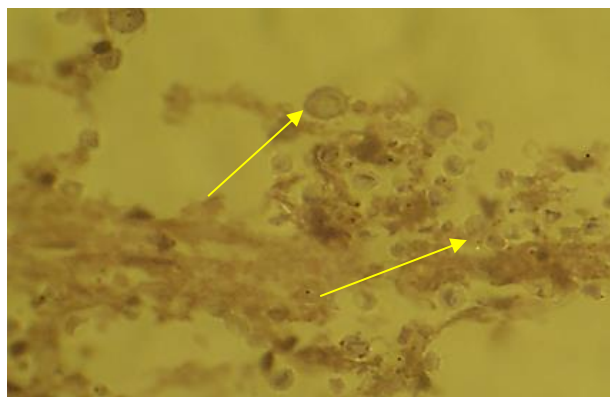


Рисунок 5 – Випадок криптококового менингіту. Скупчення *Cryptococcus neoformans* (жовті стрілки). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x600

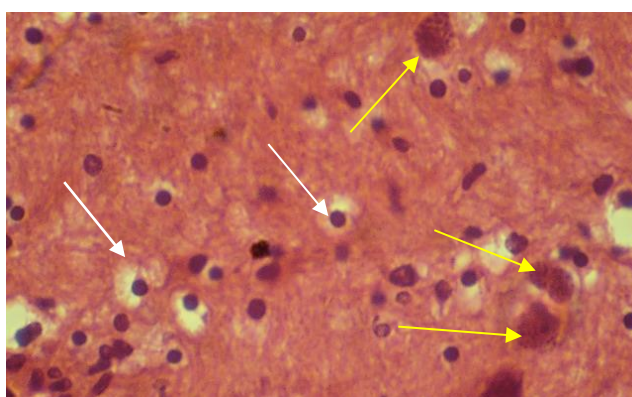


Рисунок 6 – Випадок токсоплазмозного енцефаліту. Псевдоцисти та трофозоїти *Toxoplasma gondii* (жовті стрілки) у тканині головного мозку, нейронофагія (білі стрілки) та набряк. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x600

Зміни, які були виявлені в корі головного мозку, у білій речовині та інших зонах у пацієнтів з неуточненими енцефалітами були, найбільш вірогідно, пов'язаними з ВІЛ, мали ознаки підгострого асептичного енцефаліту у вигляді інфільтрації лімфоцитів і макрофагів, проліферації мікроглії; набряку, некрозу мозкової тканини, змінами судин та характеризувались тигролізом ядер великих нейронів та їх втратою.

У всіх випадках смерті при ВІЛ-асоційованих ураженнях головного мозку, незалежно від діагнозу, спостерігалися перицелюлярні та периваскулярні набряки, гіперхроматоз ядер нейронів, множинні вогнища демієлінізації, васкуліти, зміни чорної субстанції, утворення кист. Ці спільні патологічні характеристики, найбільш ймовірно, пов'язані з дією ВІЛ та можуть обумовлювати схожість клінічної картини. Васкуліти, які супроводжують всі випадки опортуністичних інфекцій ЦНС є причинами частих інсультів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (С. Nogueiras, 2002; Л. Л. Корсунської, С. В. Шиян (2011),

Імуногенетичні механізми розвитку ВІЛ-асоційованих інфекційних уражень головного мозку

Досліджено 70 пацієнтів з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції, які знаходились на момент 2017 року під амбулаторним спостереженням у Дніпропетровському міському та обласному ЦПБС. Аналіз проводився як в цілому по групі, так і залежно від наявності (n=31) або відсутності захворювань ЦНС (n=39), а також у розрізі окремих опортуністичних захворювань – церебральний токсоплазмоз (n=23), ТБ (n=26) та інші (n=21). Для порівняння використовувались також дані розподілу генів DRB1-локусу по системі HLA II класу серед ВІЛ-негативних жителів Придніпров'я (В. В. Маврутенков, Л. Р. Шостакович-Корецька, 2007).

Аналіз генотипів по системі HLA II класу дозволив виявити такі тенденції: у хворих з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції здебільшого відзначались 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 DRB1*02, DRB1*05, DRB1*06, DRB1*09, DRB1*18, DRB1*19 не виявлялись в жодному випадку. У 10 (14,3 %) випадках відзначено гомозиготне носійство алелей по локусу DRB1.

Порівнюючи отримані дані з результатами дослідження ВІЛ-негативних жителів Придніпровського регіону (рис. 7), слід відзначити більш тісну асоціацію з ВІЛ-інфекцією алельних варіантів DRB1*11 – OR=3,06 (95% CI 1,66-5,65) при $p<0,001$ (FET), DRB1*03 – OR=2,90 (95% CI 1,05-8,06) ($p=0,043$ FET) і DRB1*16 – OR=2,42 (95% CI 1,20-4,90) ($p=0,018$ FET). Тобто носії даних алелей складають групу ризику щодо розвитку та прогресування ВІЛ.

За даними кореляційного аналізу встановлено, що більш низька кількість CD4+ТЛ в період діагностування захворювань, індикаторних для 4 клінічної стадії ВІЛ, була пов'язана з DRB1*11 – $rs=-0,27$; $p<0,05$. Прогресування імуносупресії в динаміці спостереження було пов'язане з DRB1*17 ($rs=-0,26$; $p<0,05$). Більш високий рівень ВІЛ РНК спостерігався у носіїв алелі DRB1*04 ($rs=+0,26$; $p<0,05$), а при наявності алелі DRB1*10 виявлена тенденція до більш високого початкового

ВН ВІЛ РНК ($rs=+0,21$; $p=0,098$). Визначено, що у пацієнтів з наявністю DRB1*03 була пов'язана прогресуюча реплікація вірусу (збільшення ВН в динаміці) – $rs=+0,42$; $p<0,001$. При аналізі залежності термінів від виявлення ВІЛ-статусу до розвитку 4 клінічної стадії ВІЛ було визначено, що пацієнти с варіантами алелей DRB1*01 ($rs=+0,29$; $p<0,05$), DRB1*07 ($rs=+0,27$; $p<0,05$) мають більш повільний розвиток ВІЛ-інфекції, а носії алелей DRB1*15 ($rs=-0,28$; $p<0,05$) виявились схильними до швидкого розвитку захворювання. Більш високий ризик летального наслідку серед пацієнтів з 4 клінічною стадією ВІЛ спостерігався у носіїв алелей DRB1*12 ($rs=+0,33$; $p<0,01$) та DRB1*04 ($rs=+0,20$; $p=0,099$).

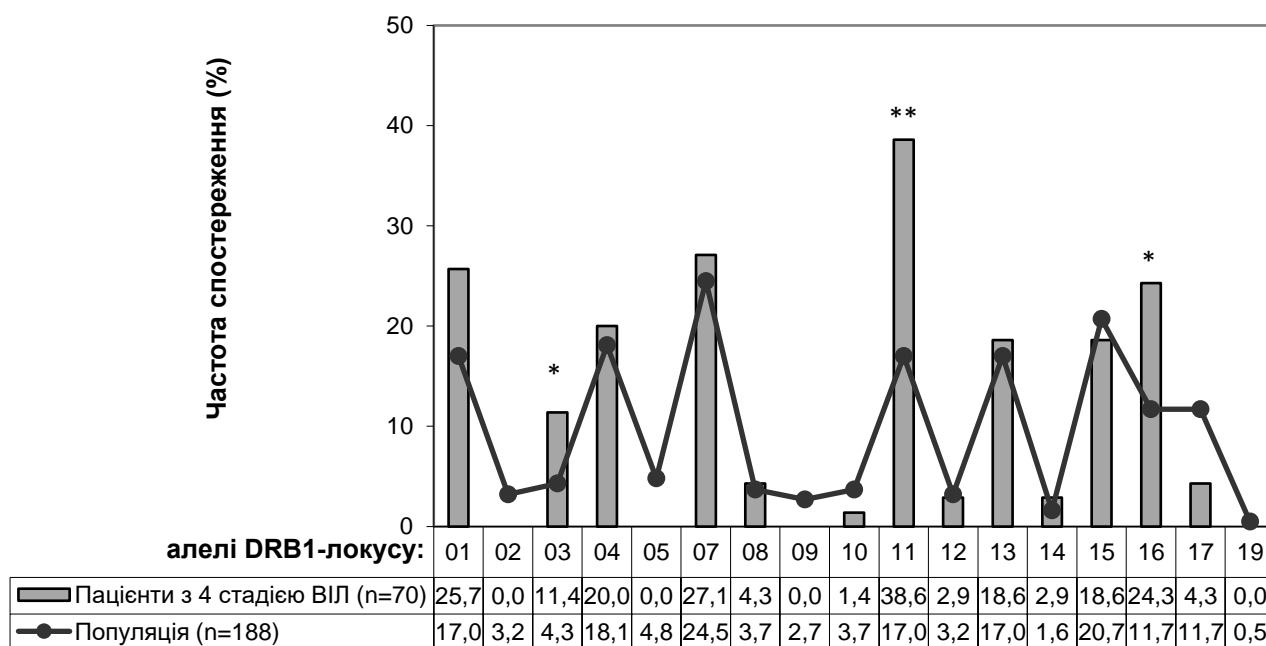


Рисунок 7 – Порівняння частоти виявлення алелей генів HLA-DRB1 у групах пацієнтів з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції та популяції жителів Придніпров'я
Примітки: * – $p<0,05$, ** – $p<0,001$ порівняно з популяцією.

Визначено тенденції до збільшення серед хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС ($n=31$), ніж при інших опортуністичних захворюваннях ($n=39$), носіїв алелей DRB1*01 – 38,7 % проти 15,4 % ($p=0,032$ FET) та DRB1*16 – 32,3 % проти 17,9 % ($p=0,262$ FET) (рис. 8), з більшим ризиком розвитку захворювань ЦНС у жінок – носіїв DRB1*16 (38,9 % проти 0,0 %; $p<0,05$). Водночас, при наявності алелей DRB1*04, DRB1*11, DRB1*13 ураження ЦНС спостерігались рідше, ніж інша ВІЛ-асоційована патологія, що також мало характер тенденції ($p>0,05$) і потребувало уточнення.

Встановлено тенденції до збільшення серед хворих з церебральним токсоплазмозом носіїв алелей DRB1*01 (34,8 %), DRB1*15 (26,1 %) і DRB1*16 (34,8 %). При цьому ризик розвитку токсоплазмозу серед ВІЛ-позитивних пацієнтів з алелями DRB1*13 був вірогідно нижчим ($OR=0,09$ (95% CI 0,01-0,75);

$p=0,012$ FET), а у носіїв алелей гена DRB1*16 – вищим, ніж ТБ (OR=6,40 (95% CI 1,19-34,29); $p=0,032$ FET).

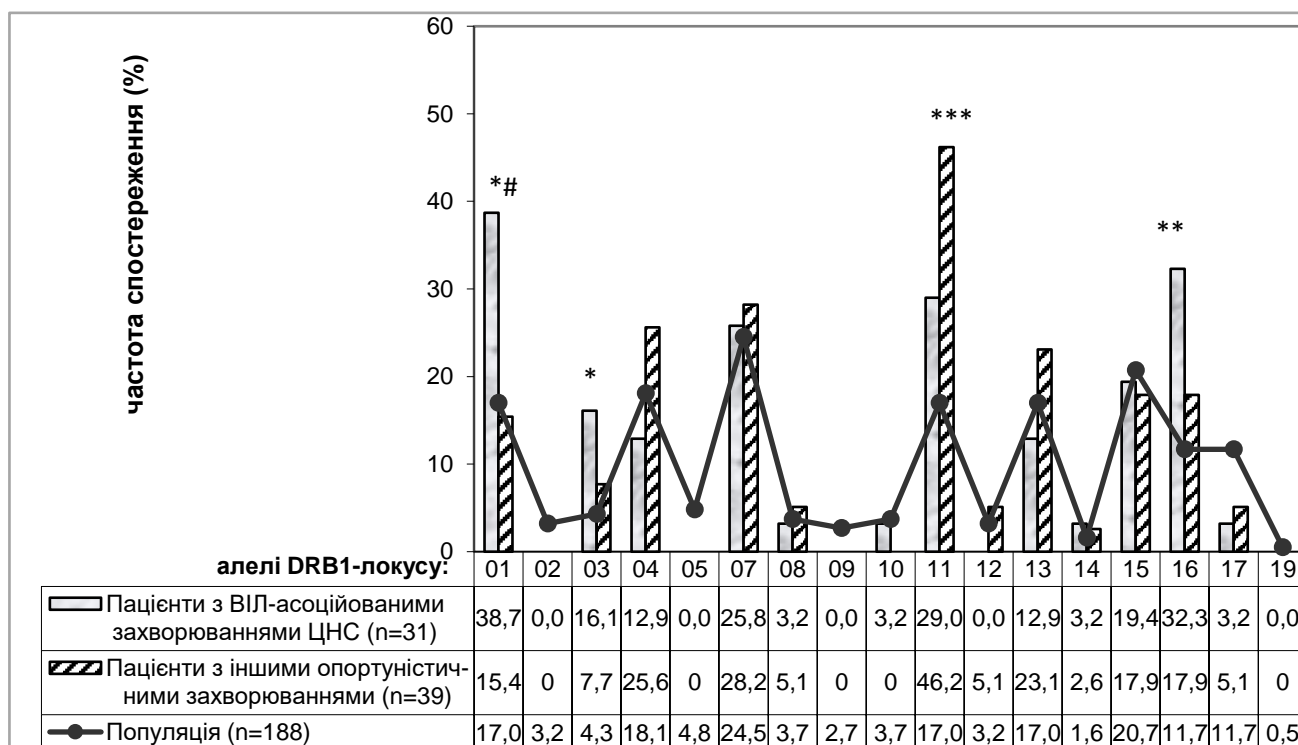


Рисунок 8 – Частота виявлення алелей генів HLA-DRB1 у групах пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС та іншими опортуністичними захворюваннями

Примітки: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ порівняно з популяцією; # – $p<0,05$ порівняно з іншими опортуністичними захворюваннями.

Відмінною особливістю ТБ інфекції різних локалізацій була більша частота носійства алелей DRB1*13 (34,6 %) та DRB1*08 (11,5 %) порівняно з іншими інфекціями. До того ж, гаплотип DRB1*08 виявлявся лише у хворих, які мали ТБ ЦНС. Менший ризик розвитку ТБ, ніж токсоплазмозу ($p=0,032$ FET) та інших захворювань ($p=0,058$ FET) визначений у пацієнтів з 4-ю клінічною стадією, які мали гаплотип DRB1*16.

Клініко-патогенетичне значення вірусного навантаження ВІЛ РНК та маркерів запалення і нейродеструкції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з неврологічними захворюваннями

Дослідження рівня $\beta 2$ -МГ у крові пацієнтів з різними клінічними стадіями ВІЛ-інфекції виявило значне перевищення його відносно відповідного показника здорових осіб (у 8-9,5 разів; $p<0,001$) та стійку тенденцію до його збільшення по мірі прогресування ВІЛ-інфекції – від 8,0 (6,3-9,0) мкг/мл при 1-2 стадії до 9,5 (8,5-10,8) мкг/мл ($p<0,001$) при 4 клінічній стадії ВІЛ з досягненням максимального рівня при розвитку неврологічних захворювань – 10,1 (9,0-11,0) мкг/мл. Підвищення вмісту $\beta 2$ -МГ відбувається паралельно зі зростанням ШОЕ ($r_s=+0,42$; $p<0,001$), зменшенням кількості лейкоцитів ($r_s= -0,40$; $p<0,01$) і лімфоцитів ($r_s= -0,43$; $p<0,001$) та відповідає розвитку імуносупресії ($r_s= -0,36$; $p<0,01$), що доводить маркерну роль цього білка в прогресуванні ВІЛ-інфекції.

Дослідження рівня $\beta 2$ -МГ у СМР та сироватці крові 48 пацієнтів з ВІЛ-асоційованими ураженнями головного мозку на тлі важкої імуносупресії (Ме CD4+ТЛ – 32 (10 - 64)) (табл. 2) показало суттєве перевищення порівняно з референсними показниками (1,9 мкг/мл для крові і 1,5 мкг/мл у СМР) (Н.У. Тиц, 1997) ($p < 0,001$) та відсутність зв'язку з перебігом хвороби. У групі порівняння (реконвалесценти після менінгітів) показник $\beta 2$ -МГ у СМР був вірогідно нижчим порівняно із пацієнтами з ВІЛ-асоційованими ураженнями головного мозку – 1,0 (0,8-3,0) мкг/мл проти 8,3 (7,0-9,0) мкг/мл ($p < 0,001$).

Таблиця 2 – Рівні показників ВН ВІЛ РНК, CD4+ТЛ, маркерів запалення і нейродеструкції в сироватці крові та СМР хворих з ВІЛ-асоційованими ураженнями головного мозку залежно від наслідку хвороби, Ме (IQR)

Показник	Усі пацієнти n=48	Пацієнти, які вижили (n=29)	Пацієнти, які померли (n=19)	Відмінність між групами (p)
$\beta 2$ -МГ (кров), мкг/мл	9,0 (8,3 - 10,8)	10,0 (8,3 - 10,9)	9,0 (8,1 - 10,0)	0,224 (U)
$\beta 2$ -МГ (СМР), мкг/мл	8,3 (7,0 - 9,0)	8,2 (7,0 - 8,5)	8,5 (7,0 - 9,5)	0,358 (U)
Lg ВН (кров), коп/мл	5,39 (4,83 - 5,86)	5,10 (3,85 - 5,83)	5,60 (5,25 - 5,99)	0,049 U
Lg ВН (СМР), коп/мл	4,70 (3,75 - 5,63)	4,31 (3,00 - 5,06)	5,14 (4,39 - 5,99)	0,029 U
ОБМ (СМР), нг/мл	1,90 (1,10 - 4,35)	1,40 (0,99 - 2,00)	4,00 (1,90 - 7,70)	0,002 U
ІФН- γ (кров), пг/мл	10,0 (4,0 - 18,0)	7,0 (3,0 - 15,0)	10,0 (6,0 - 22,0)	0,277 (U)
ІФН- γ (СМР), пг/мл	5,5 (1,9 - 10,0)	3,0 (1,0 - 7,0)	9,0 (6,0 - 12,0)	0,001 (U)
CD4+, кл/мкл	32 (10 - 64)	50 (22 - 65)	20 (6 - 46)	0,045 U

Середній рівень $\beta 2$ -МГ у СМР (табл. 3) був найвищим у пацієнтів з грибковими ураженнями ЦНС (Ме 8,75 (8,0-10,2) мкг/мл) і ТБ (8,3 (7,3-9,1) мкг/мл), а найменшим – у пацієнтів з енцефалітами вірусної етіології (6,5 (5,0-8,4) мкг/мл), що відповідало важкості клінічних проявів. Зміни $\beta 2$ -МГ у СМР хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС мали прямий зв'язок із ВН ВІЛ РНК у СМР – $r_s = +0,38$; $p < 0,01$, а також з концентрацією означеного біомаркера в крові – $r_s = +0,44$; $p < 0,01$, визначення якого є менш інвазивним та більш доступним.

Аналіз вмісту ВІЛ РНК у СМР та плазмі крові пацієнтів з ВІЛ-асоційованими ураженнями головного мозку довів, що більш високий показник відзначався у пацієнтів, які померли внаслідок захворювання (табл. 2). Про накопичення ВІЛ РНК у СМР свідчить вірогідний коефіцієнт кореляції помірної сили між вмістом ВІЛ РНК у плазмі крові і СМР – $r_s = +0,45$; $p < 0,01$. За даними ROC- і логіт-аналізу встановлено, що шанси летального наслідку при значеннях ВН ВІЛ РНК понад 5,1 Lg коп/мл у СМР зростають у 4,26 рази (95 % СІ 1,15-15,73), у крові – в 7,09 рази (95% СІ 1,22-41,13). Відповідні коефіцієнти кореляції становлять $r_s = +0,33$; $p < 0,05$ для СМР і $r_s = +0,39$; $p < 0,05$ для крові. Отримані

результати збігаються з даними P. Christo (2015), які також свідчать про більш високе ВН у плазмі і СМР серед пацієнтів, які померли, порівняно з пацієнтами з покращанням стану. При ТБ ЦНС кількісний показник ВІЛ РНК у СМР був вищий, ніж в інших групах (табл. 3), що відповідає даним, які свідчать про значну інтрацелюлярну реплікацію ВІЛ у пацієнтів з ТБ менінгітом (I. D. Seipone et al., 2018).

Таблиця 3 – Рівні показників ВН ВІЛ РНК, CD4+ТЛ, маркерів запалення і нейродеструкції в сироватці крові та СМР хворих з ВІЛ-асоційованими ураженнями головного мозку залежно від етіології захворювання, Me (IQR)

Показник	Захворювання ЦНС				
	1 - грибкові ураження (n=6)	2 - туберкульоз (n=15)	3 - токсоплазмоз моз (n=7)	4 - вірусні енцефаліти (n=11)	5 - енцефаліти неуточнені (n=9)
β2-МГ (СМР), мкг/мл	8,75 (8,0-10,2) p 4	8,3 (7,3-9,1) p 4	7,4 (4,0-8,7)	6,5 (5,0-8,4) p 1,2	8,3 (8,0-8,5)
β2-МГ (кров), мкг/мл	9,0 (8,4-9,0) p 5	10,0 (8,4-11,0) p 3	8,3 (5,0-8,5) p 2,5	8,4 (8,0-10,0) p 5	11,0 (10,4-11) p 1,3,4
Lg ВН (СМР), коп/мл	4,96 (4,18-5,30)	5,79 (4,16-6,09) p 4,5	4,49 (4,0-5,84)	4,28 (3,59-4,8) p 2	4,51 (2,66-4,94) p 2
Lg ВН (кров), коп/мл	5,55 (5,42-5,66)	5,82 (4,83-6,09) p 5	5,04 (3,63-5,81)	5,25 (4,16-5,8)	5,19 (3,76-5,51) p 2
ОБМ, нг/мл	6,6 (1,9-7,8) p 2,4,5	1,7 (1,1-2,9) p 1,3,5	3,6 (2,0-4,5) p 2,5	1,5 (1,2-5,0) p 1,5	0,99 (0,9 -1,1) p 1,2,3,4
ІФН-γ (СМР), пг/мл	9,0 (6,0-12,0) p 3,4,5	11,0 (5,0-25) p 3,4,5	4,0 (1,0- 5,0) p 1,2	4,5 (1,8- 7,0) p 1,2	1,8 (0,9- 4,0) p 1,2
ІФН-γ (кров), пг/мл	10,5 (6,0-15) p 2	18,0 (6,0-39) p 1,3,5	7,0 (4,5-10,5) p 2	10,0 (3,0-21)	3,0 (1,8-14) p 2
CD4+, кл/мкл	19 (5 - 42) p 3	20 (6 - 63) p 3	60 (50 - 73) p 1,2,5	46 (7 - 158)	30 (13 - 53) p 3

Примітка. p 1,2,3,4,5 – p<0,05 між відповідними групами (за критерієм Дункана).

Також виявлена тенденція до більш високого рівня ВН в СМР при ТБ, ніж при церебральному токсоплазмозі та грибкових ураженнях ЦНС, що може бути обумовлене як особливостями саме ТБ інфекції ЦНС, так і тяжкістю стану пацієнтів.

Встановлено, що концентрація ОБМ у СМР хворих з ВІЛ-асоційованими ураженнями головного мозку в 3,2 рази (Me 1,90 (1,10-4,35 нг/мл) перевищувала середній показник групи ВІЛ-негативних реконвалесцентів після менінгітів (0,60 (0,24-0,70 нг/мл) з p<0,001. Визначено суттєві розбіжності між вмістом ОБМ у СМР залежно від наслідку хвороби – Me показника в пацієнтів, які померли внаслідок захворювання в 2,9 рази перевищувала таку у хворих, які вижили – 4,00 (1,90-7,70) нг/мл проти 1,40 (0,99-2,00) нг/мл (p=0,002 U) (табл. 2). Наявність прямого взаємозв'язку між вмістом ОБМ в СМР і летальністю підтверджує і позитивний коефіцієнт кореляції помірної сили – rs=+0,54; p<0,001. Про

підвищення ОБМ з погіршенням стану пацієнтів з менінгітами у ВІЛ-негативних осіб свідчать результати дослідження В.М. Козько та співавт. (2018). Найбільший вміст ОБМ у пацієнтів з грибковими ураженнями ЦНС (6,6 (1,9-7,8) нг/мл) (табл. 3), що можна пояснити найтяжчим перебігом захворювання з летальністю 4 з 6 хворих. Виявлено зворотну кореляцію між вмістом ОБМ в СМР і часом від встановлення ВІЛ-статусу до маніфестації неврологічних проявів – $r_s = -0,30$; $p < 0,05$, а також прямий зв'язок з вірусним навантаженням ВІЛ РНК у СМР – $r_s = +0,29$; $p < 0,05$.

Аналіз вмісту ІФН- γ в СМР при неврологічних захворюваннях, індикаторних для 4 клінічної стадії ВІЛ-інфекції, показав суттєві розбіжності залежно від наслідку хвороби – Ме ІФН- γ у СМР у пацієнтів з летальним наслідком захворювання склала 9,0 (6,0-12,0) пг/мл проти 3,0 (1,0-7,0) пг/мл в осіб з покращенням стану ($p = 0,001$ U), тобто високий рівень ІФН- γ у СМР прямо корелював з тяжкістю стану хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС та несприятливим прогнозом ($r_s = +0,48$; $p < 0,001$). У групі порівняння (ВІЛ-негативні реконвалесценти після менінгітів) середній вміст ІФН- γ у СМР був також утричі меншим за показник ВІЛ-позитивних пацієнтів, які мали летальний наслідок захворювання – 3,0 (2,0-6,0) пг/мл проти 9,0 (6,0-12,0) пг/мл ($p < 0,001$), і статистично не відрізнявся від рівнів ВІЛ-позитивних пацієнтів, які вижили ($p > 0,05$). Аналіз рівнів сироваткового ІФН- γ у хворих з ВІЛ-інфекцією показав їх суттєві відмінності порівняно зі здоровими особами – 10,0 (4,0 - 18,0) пг/мл проти 2,0 (1,1-2,2) пг/мл ($p < 0,001$), але слабкий зв'язок з наслідком хвороби (табл. 2).

За даними кореляційного аналізу встановлено прямі взаємозв'язки між вмістом ІФН- γ у СМР і ВІЛ РНК, як у СМР ($r_s = +0,50$; $p < 0,001$), так і в крові ($r_s = +0,46$; $p < 0,01$) хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС. Підвищення концентрації ІФН- γ у сироватці крові також асоціювалось з високим рівнем в крові РНК-копій ($r_s = +0,32$; $p < 0,05$) та зменшенням кількості клітин CD4 ($r_s = -0,29$; $p < 0,05$). Дослідження, яке демонструє більш високі показники означеного цитокіну в СМР, ніж в плазмі крові при захворюваннях ЦНС (О. Л. Панасюк та співавт., 2013) стосується імунокомпетентних осіб з дією збудника переважно у межах нервової системи.

Вміст ІФН- γ у крові хворих з ВІЛ-інфекцією 4 клінічної стадії перевищував показники донорів (медіана 2,0 (1,1-2,2) пг/мл) від 1,5 до 9 разів (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$) з найбільшим значенням при ТБ ЦНС – 18,0 (6,0-39,0) пг/мл (табл. 3). Найбільш вираженим підвищення концентрації ІФН- γ у СМР спостерігалось також у хворих на ТБ ЦНС (Ме 11,0 (5,0-25,0) пг/мл) і грибкові ураження (9,0 (6,0-12,0) пг/мл). Ці показники вірогідно перевищували рівень ІФН- γ при інших захворюваннях (церебральний токсоплазмоз, енцефаліти) ($p < 0,05$).

За даними багатофакторного дисперсійного аналізу (MANOVA) встановлено, що домінуючу роль у змінах ІФН- γ відіграє туберкульозна інфекція – ступінь її впливу (K) на мінливість рівнів ІФН- γ у крові хворих становить 13,9 % ($p = 0,008$), в СМР – 24,8 % ($p < 0,001$), у той час, як окремий внесок тяжкості стану хворих у ті зміни менший за 1,5 % ($p > 0,05$). Отримані результати дозволили

розглядати рівень ІФН- γ у крові й СМР як інформативний маркер ТБ ЦНС у пацієнтів з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції.

За результатами ROC-аналізу (рис. 9) було визначено, що висока імовірність розвитку церебрального ТБ у пацієнтів з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції прогнозується при концентрації ІФН- γ у СМР 9,5 пг/мл і вище – площа під ROC-кривою $AUC=0,787\pm 0,080$ ($p=0,002$), з показниками чутливості тесту 66,7 %, специфічності – 90,9 %, діагностичної точності – 83,3 %.

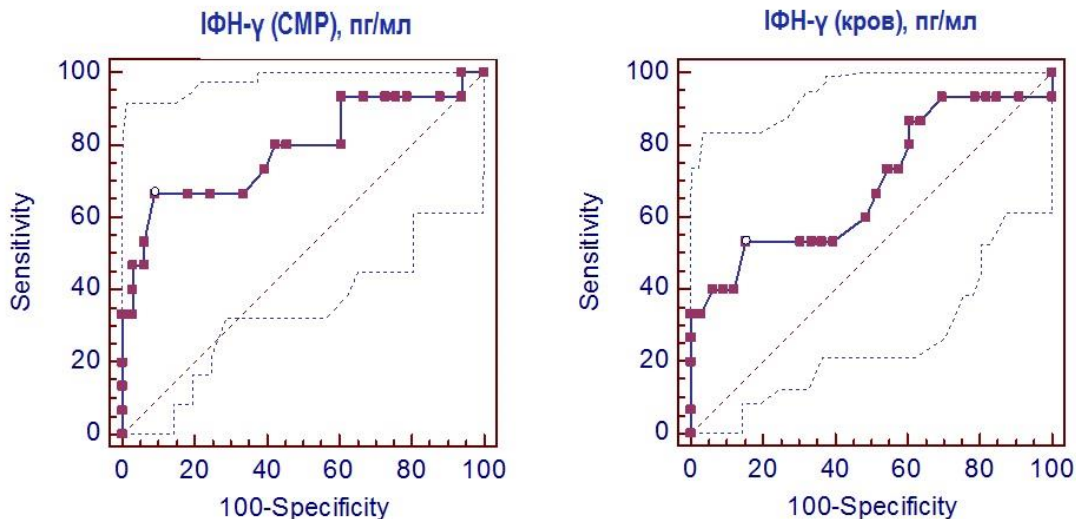


Рисунок 9 – ROC-криві для визначення оптимальних критеріїв прогнозування імовірності розвитку церебрального туберкульозу у пацієнтів з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції за показниками ІФН- γ у СМР і крові

Критерієм ТБ ураження ЦНС у ВІЛ-інфікованих хворих може бути вміст ІФН- γ в крові понад 15 пг/мл ($AUC=0,690\pm 0,090$ ($p=0,037$), з показниками чутливості тесту 53,3 %, специфічності – 84,8 %, діагностичної точності – 75,0 % (рис. 9).

Прогнозування розвитку й перебігу ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС за показниками вірусного навантаження ВІЛ РНК, гематологічних та імунологічних порушень, маркерів запалення і нейродеструкції

Отримані результати стали основою для створення 5 діагностичних алгоритмів.

Модель, створена на основі предикторних можливостей ОБМ, дозволяє на ранніх етапах оцінити індивідуальний ризик, виявити пацієнтів з несприятливим прогнозом для проведення профілактичних і лікувальних заходів, і має добрі показники прогностичної точності. При значеннях ОБМ у СМР $\leq 1,1$ нг/мл шанси для настання летального наслідку розцінювались, як незначні – $OR=0,08$ (95 % CI 0,01-0,71), а ризик (імовірність) менше 0,195 (низький); при значеннях ОБМ понад 2 нг/мл ризик летального наслідку вищий за 0,277 (помірний ризик), при значеннях ≥ 4 нг/мл – ризик класифікується як високий.

Встановлено, що найвищу чутливість до визначення імовірності розвитку ВІЛ-асоційованої інфекції ЦНС має зменшення абсолютної кількості CD3+ТЛ у крові нижче 620 кл/мкл, абсолютної кількості CD4+ТЛ нижче 85 кл/мкл, підвищення рівня ВН ВІЛ РНК понад 9850 коп/мл. Для кожного показника було

визначено оцінні бали (за результатами аналізу Вальда) (рис. 10). Модель має високі показники прогностичної точності: чутливість – 87,2 %, специфічність – 86,8 %, точність прогнозу – 87,0 %.

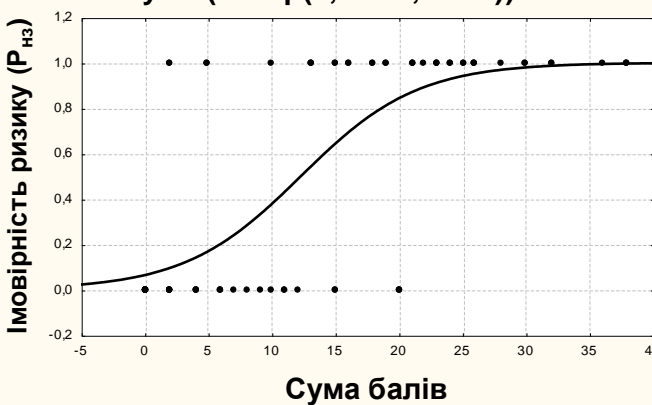
Показник	Діапазон значень (за ROC)	Бали (за аналізом Вальда)	Залежність теоретичної імовірності розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС від сумарного балу
Гемоглобін, Г/л	≤ 105	+8	<p>Модель логістичної регресії $y=1/(1+\exp(2,688-0,218*x))$</p>  <p>Показники ефективності методу прогнозування: чутливість – 87,2 %, специфічність – 86,8 %, точність прогнозу – 87,0 %</p>
Лейкоцити, Г/л	< 3,65	+5	
Тромбоцити, Г/л	< 178	+4	
CD3+ТЛ (ТЛ), %	< 45	+12	
CD3+ТЛ (ТЛ), кл/мкл	< 620	+6	
CD4+ ТЛ, %	≤ 7	+5	
CD4+ТЛ, кл/мкл	< 85	+7	
Lg ВН кров, коп/мл	≥ 4	+2	
β2-МГ кров, мкг/мл	> 9,7	+6	
Імовірність розвитку неврологічних захворювань		Сума балів (ΣБ)	
Дуже низька	0,06	0	
Низька	0,07 - 0,28	від 1 до 8	
Помірна	0,29-0,49	від 9 до 12	
Висока	050-0,89	від 13 до 21	
Дуже висока	≥ 0,90	≥ 22	

Рисунок 10 – Характеристики математичної моделі визначення ризику розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС від сумарного балу, розрахованого за 7 показниками периферійної крові та імунології

Для диференційованого визначення ступеня тяжкості захворювання та, відповідно, високого ризику летального наслідку, запропонований алгоритм, в основі якого лежить система бальної оцінки ознак, що включає стать, тривалість від встановлення ВІЛ-статусу до розвитку неврологічного захворювання, а також граничні рівні ОБМ і ВН ВІЛ РНК у СМР. Вміст ОБМ у СМР слід оцінювали у -4, +2, +6 балів, якщо його концентрація сягає ≤ 2, < 4, ≥4 нг/мл, ВН ВІЛ РНК у СМР – у +4, -2 бали, якщо кількість ВІЛ РНК становить > 5,1, ≤ 5,1 Lg копій/мл, відповідно; жіночу стать – у -4 бали, чоловічу – у +3 бали; тривалість періоду від встановлення ВІЛ-статусу до розвитку неврологічних симптомів – у +3, -3 бали, якщо він триває ≤ 1, > 1 року, відповідно. У випадку, коли сума балів (ΣБ) < -8,

то ризик слід розцінювати, як дуже низький; якщо $-8 \leq \Sigma B \leq -2$ – як низький; якщо $-1 \leq \Sigma B \leq +1$ – як помірний; при $+2 \leq \Sigma B \leq +9$ – як високий; якщо $\Sigma B \geq 10$ – дуже високий. Модель має високі показники ефективності методу прогнозування: чутливість – 84,2 %, специфічність – 82,8 %, точність прогнозу – 83,3 %.

Для визначення високого ризику надважкого перебігу з несприятливим прогнозом ефективною виявилась модель, заснована на предикторній ролі чоловічої статі пацієнта, короткій тривалості ВІЛ-статусу, високих рівней ОБМ і ІФН- γ у СМР. Жіночу стать оцінювали у -4 бали, чоловічу – у +3 бали; середній час від встановлення ВІЛ-статусу до неврологічних проявів – у +3, якщо він менше року або -3 бали, якщо він більше; концентрацію ОБМ – у -4 або +2 або +6 балів, при значеннях показника ≤ 2 нг/мл або > 2 нг/мл, але < 4 нг/мл, або ≥ 4 нг/мл, відповідно; концентрацію ІФН- γ – у +4 або -8, при значеннях показника > 4 пг/мл або ≤ 4 пг/мл, відповідно. Дуже низьким є ризик несприятливого прогнозу при $(\Sigma B) < -9$; низький при $-9 \leq (\Sigma B) \leq -2$; помірний при $-1 \leq (\Sigma B) \leq +2$; високий - при $+3 \leq (\Sigma B) \leq +11$ та дуже високий, якщо $(\Sigma B) \geq 12$ балів. Алгоритм показав чутливість – 89,5 %, специфічність – 86,2 %, прогностичну точність – 87,5 %.

Отримані результати щодо зв'язку високого ризику розвитку ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань з наявністю алелей HLA-DRB1*01 і DRB1*16 та можливість підвищення прогностичної цінності цих маркерів завдяки комплексному використанню з клініко-анамнестичними, епідеміологічними та імунологічними показниками лягли в основу ще однієї моделі для прогнозування розвитку захворювань ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. В основі цієї моделі також використовується система бальної оцінки, яка включає 4 незалежні предиктори: наявність алельних варіантів генів DRB1*01 (поліморфізм +3Б, гомозигота + 8Б); DRB1*16 (поліморфізм +2Б, гомозигота +6Б); рівень CD4+ < 80 клітин/мкл +3Б та тривалість періоду від встановлення ВІЛ-статусу до розвитку 4 стадії < 1 року +13Б. Вважати низьким ризик виникнення ВІЛ -асоційованого інфекційного ураження ЦНС, якщо $\Sigma B < 2$, помірним при $+2 \leq \Sigma B \leq +3$ високим, якщо $+4 \leq \Sigma B \leq +9$ та дуже високим, при $\Sigma B \geq 10$. Алгоритм дозволив прогнозувати високий ризик розвитку цієї патології за сумарною бальною оцінкою 4 показників з прогностичною точністю 78,6 %, чутливістю – 64,5 %, специфічністю – 89,7 %.

Таким чином, створені комплексні алгоритми дозволяють здійснювати ранній прогноз розвитку захворювань ЦНС, асоційованих з ВІЛ-інфекцією, та їх несприятливого перебігу, містять невелику кількість параметрів, не потребують складних розрахунків і мають досить високі показники прогностичної ефективності.

ВИСНОВКИ

1. Визначено значне переважання рівня захворюваності на ВІЛ/СНІД в Дніпропетровському регіоні порівняно із загальнодержавними показниками в окремі роки дослідження і в середньому за весь період спостереження – $92,8 \pm 4,2$ випадки ВІЛ-інфікування на 100 тис. і $45,2 \pm 5,2$ випадків СНІД на 100 тис. в області

проти $41,0 \pm 1,4$ і $16,1 \pm 1,6$ на 100 тис. населення в Україні ($p < 0,001$). Згідно з прогностичним алгоритмом, у Дніпропетровській області до 2020 року очікується зростання показників щорічної захворюваності на СНІД до $80,7 \pm 2,56$ випадків на 100 тис. населення; смертності від СНІДу до $33,7 \pm 0,99$ на 100 тис. населення, що також прогнозує зростання захворюваності та смертності, пов'язаних з опортуністичними інфекціями.

2. ВІЛ-асоційовані ураження головного мозку у пацієнтів, госпіталізованих в інфекційні відділення Дніпропетровської області протягом 2010-2017 років, характеризувались високою летальністю (42,4 %), пізнім встановленням ВІЛ-статусу (у 44,1 % осіб менш ніж за рік або одночасно з маніфестацією неврологічних захворювань), помірним переважанням чоловіків (58,3 %), осіб молодого та середнього віку, споживачів наркотиків ін'єкційним шляхом (56,9 %). Визначений високий ризик летального наслідку від захворювань ЦНС у ВІЛ-позитивних чоловіків ($OR=1,74$, $p < 0,01$), при пізньому встановленні ВІЛ-статусу ($OR=1,16$; $p < 0,001$); відсутності АРТ ($OR=6,36$; $p < 0,001$), рівні CD4+Т-лімфоцитів < 50 клітин/мкл ($OR=6,36$; $p < 0,001$). Серед ВІЛ-асоційованих уражень головного мозку в період 2010 - 2017 років переважали інфекційні опортуністичні захворювання: туберкульоз (37,3 %), токсоплазмоз (29,9 %), мікози (17,1 %) та Епштейна-Барр вірусні ураження (10,6 %). Найбільший ризик летального наслідку асоціювався з туберкульозною інфекцією ($OR=8,64$; $p < 0,001$). Коморбідність ураження головного мозку спостерігалась у 20,2 % ВІЛ-позитивних хворих та збільшувала ризик летального наслідку в 2,67 рази ($p < 0,001$).

3. Пацієнти старше 50 років склали 11,8 % від загальної кількості хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями головного мозку та мали такі особливості при порівнянні з групою більш молодших пацієнтів: менші терміни від виявлення ВІЛ до маніфестації неврологічних захворювань (56,6 % проти 41,5 %; $p < 0,05$); переважання статевого шляху інфікування (63,9 % проти 40,4 %; $p < 0,05$); більш низький рівень охоплення АРТ (22,6 % проти 41,7 %; $p < 0,01$); вищі шанси розвитку ПМЛ ($OR=3,78$; $p < 0,05$); ЕБВ - енцефалітів ($OR= 2,2$; $p < 0,05$); когнітивних порушень ($OR= 3,99$; $p < 0,001$) та більшу частоту цих порушень на тлі прийому АРТ (58,3 % проти 25,3 %; $p < 0,05$).

4. Клінічні прояви у пацієнтів з різними за етіологією ураженнями головного мозку є неспецифічними; несприятливий прогноз захворювання асоціюється з порушенням свідомості ($OR=6,11$; $p < 0,001$), менінгеальним синдромом ($OR=3,92$; $p < 0,001$), підвищенням температури $\geq 38,0^\circ \text{C}$ ($OR=2,92$; $p < 0,001$) та судомами ($OR=2,35$; $p < 0,05$). Найбільш розповсюдженими клінічними проявами при туберкульозі головного мозку є: головний біль – 37,5 %, підвищення температури $\geq 38,0^\circ \text{C}$ – 30,4 %, менінгеальні симптоми – 20,8 %; при токсоплазмозному енцефаліті – головний біль – 33,3 %, парези черепних нервів і кінцівок – 43,7 %, порушення координації – 45,9 %, когнітивні розлади – 16,3 %, дизартрія – 12,6 %, лихоманка $\geq 38,0^\circ \text{C}$ і судоми – по 11,1 %; при мікотичних ураженнях ЦНС: головний біль – 95,8 %, координаційні розлади – 79,2 %; позитивні менінгеальні симптоми – 41,7 %; порушення свідомості – 12,5 %;

когнітивні розлади – 16,7 %; розлади зору – 12,5 %; дефіцит черепних нервів – 33,3 %; судоми та дизартрія – 12,5 %.

5. Переддементні порушення спостерігаються у 43,1 % за результатом MMSE та 26,3 % за тестом «малювання годинника» пацієнтів з ВІЛ-інфекцією без явних неврологічних симптомів. Визначена наявність кореляційних зв'язків між ступенем когнітивних порушень та: тривалістю АРТ – за шкалою MMSE $r_s = -0,27$; $p < 0,01$, для тесту «малювання годинника» – $r_s = -0,22$; $p < 0,05$; зниженням вірусного навантаження ВІЛ РНК в динаміці спостереження – для тесту MMSE $r_s = +0,20$; $p < 0,05$; застосуванням ефавірензу – за шкалою MMSE $r_s = +0,23$, $p < 0,05$, для тесту «малювання годинника» – $r_s = +0,28$, $p < 0,01$ та замісної терапії (метадону) – для тесту «малювання годинника» – $r_s = -0,41$, $p < 0,001$. Найкращі результати виконання тесту MMSE демонструють пацієнти, які отримують схеми АРТ з сумарним індексом ефективності проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, що дорівнює 8 балам (за S. Letendre).

6. Морфологічні зміни тканини головного мозку пацієнтів, померлих від найбільш розповсюджених опортуністичних інфекцій (туберкульозу, токсоплазмозу та мікозів ЦНС), крім специфічних ознак, які підтверджують етіологію захворювання, мають спільні патологічні характеристики: перичелюлярний та периваскулярний набряк, ламінарний набряк мієлінового шару; вогнища демієлінізації, васкуліти, утворення кіст, тигроліз ядер великих нейронів з процесами їх втрати, що обумовлює присутність неспецифічних клінічних проявів у хворих на ВІЛ з ураженнями ЦНС.

7. Дослідження поліморфізму гена HLA-DRB1 II класу показало: високі шанси захворювання на ВІЛ-інфекцію у носіїв варіанту алелей DRB1*11 (OR=3,06; $p < 0,001$), DRB1*03 (OR=2,90; $p < 0,05$) і DRB1*16 (OR=2,42; $p < 0,05$) порівняно з ВІЛ-негативними жителями регіону; збільшення частоти розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань головного мозку у носіїв DRB1*01 (38,7 % проти 15,4 %; $p = 0,032$) з більшою ймовірністю у чоловіків (53,8 % проти 17,9 %; $p = 0,029$) та алелі DRB1*16 – у жінок (38,9 % проти 0,0 %; $p < 0,05$) порівняно з іншими захворюваннями. Визначено повільний розвиток ВІЛ-інфекції у носіїв алелей DRB1*01 ($r_s = +0,29$; $p < 0,05$), DRB1*07 ($r_s = +0,27$; $p < 0,05$) та прихильність до швидкого розвитку ВІЛ-інфекції – у носіїв DRB1*15 ($r_s = -0,28$; $p < 0,05$). Ризик розвитку церебрального токсоплазмозу у ВІЛ-позитивних пацієнтів з алелями DRB1*13 нижче (OR=0,09; $p = 0,012$), а з алелями DRB1*16 – вище, ніж туберкульозу (OR=6,40; $p = 0,032$).

8. Визначено, що серед імунологічних та загальних гематологічних показників найбільшу чутливість до визначення ймовірності прогресування ВІЛ з розвитком ВІЛ-асоційованих інфекційних уражень головного мозку має зменшення абсолютної кількості Т-лімфоцитів у крові нижче 620 кл/мкл, абсолютної кількості CD4+Т-лімфоцитів нижче 85 кл/мкл, підвищення рівня вірусного навантаження ВІЛ РНК понад 9850 коп/мл (або Lg ВН ≥ 4 коп/мл). Високу прогностичну точність відносно розвитку неврологічних захворювань має рівень гемоглобіну ≤ 105 Г/л, лейкоцитів – $< 3,65$ Г/л, тромбоцитів – < 178 Г/л,

відносна кількість CD4+ Т-лімфоцитів $\leq 7\%$ і Т-лімфоцитів $< 45\%$, рівень $\beta 2$ -МГ у крові $> 9,7$ мкг/мл.

9. Вірусне навантаження ВІЛ РНК в СМР має маркерне значення при несприятливому перебігу захворювання. Шанси летального наслідку при ВІЛ-асоційованих ураженнях головного мозку зростають при значеннях вірусного навантаження ВІЛ РНК понад $5,1$ Lg коп/мл у СМР в $4,26$ рази, а в плазмі крові – в $7,09$ разів. Визначено кореляцію між вмістом ВІЛ РНК в плазмі крові і СМР ($r_s=+0,45$). Рівні $\beta 2$ -МГ, ОБМ та ІФН- γ можуть розглядатися маркерами прогнозування ВІЛ і ураження ЦНС. Вміст $\beta 2$ -МГ у крові збільшується по мірі прогресування ВІЛ-інфекції – від $8,0$ ($6,3-9,0$) мкг/мл при 1-2 стадії до $9,5$ ($8,5-10,8$) мкг/мл ($p<0,001$) при 4 клінічній стадії ВІЛ з досягненням максимального рівня при розвитку захворювань головного мозку – $10,1$ ($9,0-11,0$) мкг/мл. У хворих з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції рівень $\beta 2$ -МГ у крові прямо корелює з ШОЕ ($r_s= +0,42$) та показником ВН РНК ВІЛ ($r_s= +0,23$). Ступінь підвищення ОБМ та ІФН- γ в СМР у пацієнтів з важкою імуносупресією (Me CD4+ТЛ - 32 ($10 - 64$)) є предиктором прогнозу захворювання: при летальному наслідку захворювання Me рівня ОБМ у СМР вища в $2,9$ рази ($p<0,01$), а Me ІФН- γ – в $3,0$ рази ($p<0,001$), ніж при покращенні стану.

10. На підставі визначених предикторів побудовані багатофакторні математичні моделі для прогнозування ризику розвитку неврологічних захворювань: перша – з урахуванням 7 найбільш значущих змін лабораторних показників крові (рівень гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів, абсолютної кількості ТЛ і CD4+Т-лімфоцитів, показник вірусного навантаження РНК ВІЛ, концентрація $\beta 2$ -МГ у крові), друга – з урахуванням наявності алелей DRB1*01 і DRB1*16; тривалості періоду від встановлення ВІЛ-статусу до маніфестації неврологічних захворювань; початкового рівня CD4 у плазмі крові. Для визначення ризику летальності розроблені прогностичні алгоритми, які базуються на результатах дослідження вмісту ОБМ, ІФН- γ та вірусного навантаження ВІЛ РНК у спинномозковій рідині з урахуванням статі пацієнта та терміну взяття під нагляд з приводу виявлення ВІЛ до маніфестації неврологічного захворювання. Усі моделі дозволяють класифікувати пацієнтів за групами ризику, розраховувати ризик (імовірність події) на індивідуальному рівні, мають високі показники прогностичної ефективності (точність прогнозу від $78,6\%$ до $87,5\%$, чутливість – від $64,5\%$ до $89,5\%$, специфічність – від $82,8\%$ до $89,7\%$) та можуть використовуватись у клінічній практиці.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування кількості випадків опортуністичних інфекцій та розрахунку потреб для госпіталізації та лікування пацієнтів з ВІЛ/СНІД рекомендовано використовувати розраховані прогностичні дані щодо рівнів захворюваності на ВІЛ та вперше зареєстрованих випадків СНІД в Україні й області на найближчі роки (2018-2020).

2. З метою своєчасного виявлення пацієнтів з ВІЛ та покращання діагностики й профілактики ВІЛ-асоційованих захворювань залучити лікарів усіх

спеціальностей до скринінгової діагностики ВІЛ пацієнтів, які звертаються в лікувальні заклади; створити реєстр пацієнтів з неврологічними захворюваннями, пов'язаними з ВІЛ-інфекцією, і ввести статистичну звітність відносно цих захворювань.

2. У системі епіднагляду необхідно виділити окремо групу ВІЛ-інфікованих пацієнтів віком понад 50 років; поширити опитування та тестування цієї категорії осіб.

3. У лікувально-профілактичних закладах на етапі амбулаторного спостереження із залученням психоневрологів рекомендовано проводити тестування пацієнтів із використанням міні-ментальної шкали та тесту «малювання годинника» для оцінки ранніх порушень психічного статусу. При наявності когнітивних змін, розраховувати сумарний індекс ефективності проникнення препаратів АРТ в ЦНС та віддавати перевагу схемам, які складаються з препаратів, загальний індекс яких дорівнює 8 балам (за S. Latendre).

4. У практичній діяльності до групи ризику розвитку неврологічних захворювань слід відносити ВІЛ-інфікованих пацієнтів із рівнем гемоглобіну ≤ 105 Г/л; лейкоцитів – $< 3,65$ Г/л; тромбоцитів – < 178 Г/л; відносною кількістю CD4+ТЛ $\leq 7\%$ і ТЛ $< 45\%$; абсолютною кількістю Т-лімфоцитів < 620 кл/мкл та CD4+ТЛ < 85 кл/мкл; підвищенням рівня ВН РНК ВІЛ > 9850 коп/мл; рівнем $\beta 2$ -МГ у крові $> 9,7$ мкг/мл; наявністю алелей HLA-DRB1*01 і DRB1*16 з урахуванням статі. Для розрахунку можливого ризику розвитку ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань використовувати запропоновані діагностичні алгоритми.

5. Лікарям-інфекціоністам, неврологам, фтизіатрам для диференційної діагностики туберкульозу головного мозку у ВІЛ-інфікованих пацієнтів визначати рівень ІФН- γ у СМР та вважати високою ймовірність церебрального туберкульозу при підвищенні концентрації ІФН- γ у СМР, вищої за 9,5 пг/мл, у крові – вищої за 15 пг/мл.

5. У практичній діяльності лікарів для визначення важкого перебігу захворювання та високого ризику летальності в госпіталізованих пацієнтів з ВІЛ-асоційованими ураженнями головного мозку доцільно використовувати запропоновані прогностичні алгоритми з урахуванням показника вмісту ОБМ та ІФН- γ в спинномозковій рідині, статі пацієнта та терміну взяття під нагляд з приводу виявлення ВІЛ. До групи високого ризику слід відносити пацієнтів з рівнем ОБМ у СМР $> 2,0$ нг/мл; рівнем ІФН- γ в СМР > 4 пг/мл; вірусним навантаженням ВІЛ РНК у СМР $> 5,1$ Lg коп/мл; пацієнтів чоловічої статі та осіб зі встановленим менше, ніж за рік до маніфестації неврологічного захворювання ВІЛ-статусом.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Роль генетичних факторів у прогнозуванні перебігу ВІЛ-інфекції та

розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань/ Л. Р. Шостакович-Корецька, О. О. Волікова, К. Ю. Литвин, О. А. Кушнерова, З. О. Чикаренко. *Сучасні аспекти військової медицини: зб. наук. праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України*. 2011. вип.18. С.616-624. (Здобувачем проведений збір даних, проаналізовані статистичні матеріали).

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: зб. наук. праць Української військово-медичної академії*. 2013. № 39. С. 390-397. (Здобувачем проведений збір даних, проаналізовані статистичні матеріали)

3. Використання β -2 мікроглобуліну та неоптерину для прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції/ О. О. Волікова, Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. А. Кушнерова. *Проблеми військової охорони здоров'я: зб. наук. праць Української військово-медичної академії*. 2014. №42(2).С. 390-397. (Здобувачем проведений аналіз літератури за темою публікації, проаналізовані матеріали, сформульовані висновки).

4. Литвин К. Ю. Церебральний туберкульоз серед летальних випадків ВІЛ-асоційованих захворювань нервової системи в Дніпропетровському регіоні. *Проблеми військової охорони здоров'я: зб. наук. праць Української військово-медичної академії*. 2015. № 44(2). С. 221-226. (Здобувачем розроблена ідея, алгоритм дослідження, проведений аналіз літератури, збір даних та опрацювання, сформульовані висновки, підготовлена стаття до друку).

5. Литвин К. Ю. Структура, основные эпидемиологические и лабораторные характеристики летальных случаев ВИЧ-ассоциированных заболеваний центральной нервной системы в Днепропетровском регионе. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2015. №4.(15). С. 72-77. (Здобувачем розроблена ідея, алгоритм дослідження, проведений відбір групи дослідження, проаналізовані та узагальнені матеріали, сформульовані висновки, підготовлена стаття до друку).

6. Епштейна-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: зб. наук. праць Української військово-медичної академії*. 2016. № 45. (2). С.215-221. (Здобувачем розроблений алгоритм дослідження, проведений аналіз літератури за темою публікації, визначена група дослідження, проаналізований клінічний матеріал, сформульовані висновки, підготована стаття до друку).

7. Рівень сироваткового β 2-мікроглобуліну і його зв'язок з імунологічними та гематологічними показниками при прогресуванні ВІЛ-інфекції/ Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. О. Волікова, І. О. Губар, М. С. Суремченко, О. А. Кушнерова, О. В. Шевельова. *Інфекційні хвороби*. 2017. №3. С.18-23. (Здобувачем проведений аналіз літератури за темою публікації, розроблений алгоритм дослідження, проведений відбір груп дослідження хворих,

зібраний матеріал від хворих, проаналізовані та узагальнені матеріали, сформульовані висновки, підготовлена стаття до друку).

8. Аналіз змін сироваткового бета-2 мікроглобуліну та показників гематологічного профілю у пацієнтів з ВІЛ-асоційованими неврологічними захворюваннями/ Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. О. Волікова, І. О. Губарь, З. О. Чикаренко, О. А. Кушнерова, О. В. Шевельова. *Вісник наукових досліджень*. 2017. №3. С.108-114. (Здобувачем розроблена ідея, алгоритм дослідження, проведений відбір групи дослідження, проаналізовані та узагальнені матеріали, сформульовані висновки, підготовлена стаття до друку).

9. HLA DRB1 поліморфізм виникнення ко-інфекції ВІЛ/туберкульоз/ Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. О. Волікова, І. О. Губарь, О. А. Кушнерова, О. В. Шевельова. *Медичні перспективи*. 2017. Т. XXII. № 3. С.81-88. (Здобувачем проведений аналіз літератури за темою публікації, проаналізовані та узагальнені матеріали, сформульовані висновки).

10. 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*. 2017р. № 3 (73). С. 51-57. (Здобувачем проведений аналіз літератури за темою публікації, взято участь у зборі та аналізі матеріалу).

11. Характеристика церебрального токсоплазмозу у пацієнтів з ВІЛ: ретроспективний аналіз 135 випадків у Дніпропетровському регіоні/ Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. О. Волікова, О. О. Білоконь, І. П. Мішкой, З. О. Чикаренко, О. А. Кушнерова, С. А. Галущенко. *Вісник наукових досліджень*. 2017. № 4. С. 86-90. (Здобувачем розроблена ідея, алгоритм дослідження, проведений відбір груп дослідження хворих, клінічне спостереження, проаналізовані та узагальнені матеріали, сформульовані висновки, підготовлена стаття до друку).

12. Characteristics of HIV-associated diseases of the central nervous system in older people/ L. R. Shostakovych-Koretska, K. Yu. Lytvyn, I. O. Hubar, Z. O. Chykarenko, O. O. Volikova, I. V. Chukhalova, O. O. Lisnycha. *Інфекційні хвороби*. 2018. № 1. С.21-27. (Дисертанткою проведений аналіз літератури за темою публікації, проведений відбір групи дослідження хворих, клінічні спостереження, проаналізовані та узагальнені матеріали, сформульовані висновки, підготовлена стаття до друку)

13. Morphological characteristics of brain lesions in HIV positive patients / L. R. Shostakovych-Koretska, K. Yu. Lytvyn, Z. O. Chykarenko, T. V. Usenko, V. O. Logvinenko. *Медичні перспективи*. 2018. №1. С. -50-55. (Здобувачем проведений аналіз літератури за темою публікації, взята участь у мікрофотографуванні гістологічних препаратів, проаналізовані результати гістологічного дослідження, підготовлена стаття до друку).

14. Діагностичне та прогностичне значення визначення інтерферону-гамма в спинномозковій рідині при ВІЛ-асоційованих неврологічних захворюваннях / К. Ю. Литвин, Л. Р. Шостакович-Корецька, Л. О. Гавриленко. *Вісник наукових*

досліджень. 2018. № 1. С. 45-50. (Здобувачем проведений аналіз літератури за темою публікації, відбір груп дослідження, зібраний матеріал від хворих, проаналізовані результати дослідження, сформульовані висновки, підготовлена стаття до друку)

15. Особливості порушення когнітивної функції у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які знаходяться під амбулаторним наглядом/ Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. О. Білоконь, І. П. Мішкою, І. В. Чухалова, О. О. Лесніча. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2018. № 1. С.24-29. (Здобувачем проведений аналіз літератури, відбір груп дослідження, взято участь в проведенні тестування, проаналізовані отримані результати, сформульовані висновки, підготовлено статтю до друку).

16. Литвин К. Ю. Діагностична значимість визначення основного білка мієліну в спинномозковій рідині при ВІЛ-асоційованих інфекціях ЦНС. *Медичні перспективи*. 2018. №2. С. 71-78. (Дисертанткою проведений аналіз літератури за темою публікації, розроблений дизайн дослідження, проведений відбір групи дослідження, зібраний матеріал від хворих, опрацьовані результати, сформульовані висновки, підготовлена та подана стаття до друку).

17. Литвин К. Ю. Клінічна роль В2-мікроглобуліну спинномозкової рідини при ВІЛ-асоційованих неврологічних захворюваннях. *Міжнародний медичний журнал*. 2018. №2. С. 68-73. (Здобувачу належить розробка ідеї дослідження, проведений аналіз літератури за темою публікації, відбір групи спостереження, зібраний матеріал від хворих, проведена статистична обробка результатів, сформульовані висновки, підготовлена та подана стаття до друку).

18. Литвин К. Ю. Основні характеристики та ризики ВІЛ-асоційованого туберкульозного ураження нервової системи. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018. №2. С. 65-69. (Здобувачем розроблений алгоритм дослідження, здійснено нагромадження інформації, проведений статистичний аналіз, сформульовані висновки, підготовлена та подана стаття до друку).

19. Предиктори розвитку ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань/ К. Ю. Литвин, Л. Р. Шостакович-Корецька, О. О. Волікова. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2018. №2. С.19-25. (Дисертанткою розроблений дизайн дослідження, проведений відбір групи дослідження, клінічні спостереження, проаналізовані та узагальнені матеріали, сформульовані висновки, підготовлена стаття до друку)

20. Генетичні варіації алелей HLA DRB1 при церебральному токсоплазмозі у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією/ К. Ю. Литвин, Л. Р. Шостакович-Корецька, О. О. Волікова. *Інфекційні хвороби*. 2018. № 2. С.14-21. (здобувачем розроблений дизайн дослідження, проведений відбір групи дослідження, проаналізовані отримані результати, сформульовані висновки, підготовлена стаття до друку)

21. Порівняльний аналіз рівня ВІЛ РНК у спинномозковій рідині та плазмі при ВІЛ-асоційованих неврологічних захворюваннях / К. Ю. Литвин, Л. Р. Шостакович-Корецька, І. О. Губар. *Світ медицини та біології*. 2018. №3. С.86-91. (Дисертанткою проведений аналіз літератури, розроблений алгоритм дослідження, проведений відбір групи дослідження хворих, проаналізовані

результати, сформульовані висновки, підготовлено статтю до друку)

22. Асоціації HLA алелей DRB1 з розвитком ВІЛ-інфекції та коморбідністю у пацієнтів зі СНІД/ К. Ю. Литвин, Л. Р. Шостакович-Корецька, О. О. Волікова. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2. С.165-169. (Здобувачем проведений аналіз літератури за темою публікації, відбір групи дослідження хворих, клінічні спостереження, проаналізовані матеріали, сформульовані висновки, підготовлена стаття до друку).

23. Вплив вірусного навантаження вірусом імунодефіциту людини на виживання хворих із ВІЛ-інфекцією протягом 5 років спостереження/ О. В. Шевельова, Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2018. № 2. С.19-25. (Дисертанткою проведений літературний огляд за темою публікації, взято участь в аналізі результатів та формулюванні висновків).

24. Литвин К. Ю. Характеристика ВІЛ-асоційованих захворювань центральної нервової системи у госпіталізованих пацієнтів в Дніпропетровському регіоні. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2018. №3.С.58-64. (Здобувачу належить ідея, розробка дизайну дослідження, автором проведений аналіз літератури за темою публікації, збір та опрацювання матеріалу, висновки, листування з редакцією, підготовка статті до друку)

25. Течение ассоциированных с вирусом Эпштейна – Барр неходжкинских лимфом у пациентов с ВИЧ при разных вариантах терапевтической тактики: клинические случаи/ Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, Е. А. Кушнерова, А. А. Белоконь, А.А. Лесничая, И. Н. Маргитич. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2018. №4.(7). С. 508-518. (Дисертанткою розроблений дизайн дослідження, проведено клінічне спостереження, проаналізовано та узагальнено матеріали, сформульовані висновки, підготовлено статтю до друку).

26. Пат. № UA.127448. МПК(2018.01). Спосіб визначення ризику смертності, переважно у ВІЛ-інфікованих суб'єктів із захворюваннями ЦНС/ К. Ю. Литвин, Л. Р. Шостакович-Корецька, І. О. Губар. «Український інститут інтелектуальної власності» (Укрпатент). Заявка № u 2018 04498; заявл. 24.04.2018; опубл. 25.07.2018. Бюл. № 14. 10с. (Здобувачу належить ідея, збір та аналіз клінічного матеріалу, участь в опрацюванні результатів, підготовка заявки і опису патенту, подання до Укрпатенту, листування).

27. Пат. № UA.129488. МПК(2018.01). Спосіб прогнозування ризику летальності, переважно при захворюваннях нервової системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів/ К. Ю. Литвин, Л. Р. Шостакович-Корецька, І. О. Губар. «Український інститут інтелектуальної власності» (Укрпатент). Заявка u 201806455; заявл. 11.06.18; опубл. 25.10.2018. Бюл. № 20. 12с. (Здобувачу належить ідея, проведений збір та аналіз матеріалу, участь в статистичному опрацюванні результатів, написання заявки і опису патенту, подання до Укрпатенту, листування).

28. Пат. № UA.129489. МПК(2018.01). Спосіб прогнозування ризику летальності, переважно при захворюваннях нервової системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів/ К. Ю. Литвин, Л. Р. Шостакович-Корецька, І. О. Губар. «Український

інститут інтелектуальної власності» (Укрпатент). Заявка № и 201806456; заявл. 11.06.18; опубл. 25.10.2018. Бюл. № 20. 12с. (Здобувачу належить ідея, збір та аналіз клінічного матеріалу, участь в опрацюванні результатів, написання заявки і опису патенту, подання до Укрпатенту, листування).

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

29. Аналіз клініко-лабораторних даних у ВІЛ-інфікованих хворих з туберкульозним ураженням мозку/ Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. П. Шевченко, О. О. Волікова, О. А. Кушнерова, В. О. Логвіненко, Н. В. Окуневич. *Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. 31 березня – 1 квітня 2011 р., м. Харків. 2011. С.289-290. (Здобувачем проведений відбір групи дослідження, клінічне спостереження, проаналізовані отримані результати).*

30. Результати серологічної експрес-діагностики туберкульозу у ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних пацієнтів/ Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, В. В. Маврутенков, В. П. Андрусенко, О. П. Шевченко, Л. О. Гавриленко, О. О. Волікова, О. А. Кушнерова. *Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і захворювань з парентеральним шляхом передачі: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю 20– 21 жовтня 2011 р. м. Харків. 2011. С.123 – 124. (Здобувачем проведений відбір групи дослідження, зібраний матеріал від хворих, проаналізовані результати дослідження, підготовлені тези до друку)*

31. Структура летальних випадків серед пацієнтів з ВІЛ-інфекцією у Дніпропетровській області/ Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. А. Кушнерова, О. О. Волікова, О. П. Шевченко, В. О. Логвіненко, І. В. Чухалова, В.О. Черток. *Природно-осередковані інфекції: матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. 17-18 травня 2012 р., м Ужгород. 2012. С. 344– 345. (Здобувачем проаналізовано медичну літературу за темою публікації та клінічний матеріал, опрацьовані результати, сформульовані висновки)*

32. Туберкульоз у структурі летальності хворих на ВІЛ-інфекцію у Дніпропетровську/ Л. Р. Шостакович-Корецька, О. П. Шевченко, К. Ю. Литвин, О. І. Кавалерчик, В. А. Логвиненко, В. І. Лазаренко. *Медико-соціальні проблеми туберкульозу в Україні: тези науково-практичної конференції з міжнародною участю. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. Додаток № 1. 18—19 березня 2013 р., м. Київ. 2013. С.48. (Здобувачем проведений відбір групи дослідження хворих, проаналізовані результати, сформульовані висновки, підготовлено статтю до друку).*

33. β 2- мікроглобулін та неоптерин як маркери прогнозування ВІЛ-інфекції/ Л. Р. Шостакович-Корецька, О. О. Волікова, К. Ю. Литвин, О. А. Кушнерова, Л. В. Крячкова, В. Д. Ткаченко, О. А. Савченко, О. М. Кравченко. *Актуальні проблеми парентеральних інфекцій: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 90-річчю кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного*

університету. Харків. 24-25 жовтня 2013. – С.130-131. *(Здобувачем проведений огляд літератури за темою публікації, проведений збір матеріалу, сформульовані висновки).*

34. Особливості перебігу туберкульозу у ВІЛ-інфікованих хворих/ Л. Р. Шостакович-Корецька, О. П. Шевченко, Г. О. Ревенко, К. Ю. Литвин, Н. А. Турчин, З. А. Шакур, О. А. Леонова. *Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб: матеріали всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції. Жовтень 2014 р. Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2014. С.216 – 218. (Здобувачем проведений відбір групи дослідження, клінічне спостереження, проаналізовані отримані результати).*

35. 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. том XIX. № 2 (1). 2014р. С.85-87. (Здобувачем проведени літературний пошук, взята участь в статистичній обробці матеріалу та його узагальненні).*

36. Бактеріальні менінгіти у Дніпропетровській області: етіологічне розшифрування / Л. Р. Шостакович-Корецька, О. П. Шевченко, К. Ю. Литвин, О. О. Волікова та ін. *Фармакотерапія інфекційних захворювань: матеріали науково-практичної конференції. 09-10 квітня 2015 р. м. Київ. 2015. С.108-109. (Дисертанткою проведений збір та аналіз матеріалу).*

37. Характеристика основних лабораторних показників у пацієнтів з ВІЛ-асоційованим туберкульозом нервової системи/ К. Ю. Литвин, Л. Р. Шостакович-Корецька, О. О. Волікова, О. А. Кушнерова. *Зміцнення єдиної системи моніторингу та оцінки заходів протидії епідемії ВІЛ-інфекції в Україні: нові моделі та кращі практики: матеріали шостої національної науково-практичної конференції з міжнародною участю. Київ. 2015. Профілактична медицина № 3-4 (25)/2015. С.33-34. (Здобувачем проведений відбір групи дослідження хворих, проаналізовані результати, сформульовані висновки, підготовлено тези до друку).*

38. 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. Маргітіч. *Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини: матеріали X ювілейної Південноукраїнської науково – практичної конференції. 9 квітня 2015 р. м. Одеса. 2015. С.60-61. (Здобувачем проведений літературний пошук, узагальнення матеріалу, сформульовані висновки).*

39. Поширеність ВІЛ-інфекції у м. Дніпропетровськ/ Л. Р. Шостакович-Корецька, О. П. Шевченко-Макаренко, К. Ю. Литвин, О. В. Шевельова, О. О. Лісніча, О. І. Маштак, М.Т. Карімов. *Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти : Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції. 27-28 травня 2015 р., м. Суми: СДУ. 2015. С. 151-153. (Дисертанткою проведений збір, аналіз та узагальнення матеріалу).*

40. Characteristics of HIV infection in patients over 55 years of age/ К. Y. Lytvyn, L. R. Shostakovych-Koretskaya, Z. O. Chykarenko, O. O. Volikova, O.

M. Kravchenko, N. V. Okunevich. *1st International Workshop on Healthy Living with HIV/22-23 September 2016 in Barcelona, Spain, Abstract #14.* (Дисертанткою проведений аналіз літератури, розроблений алгоритм дослідження, проаналізовані дані медичних карток, опрацьовані результати, подані тези до публікації).

41. Клініко-лабораторна характеристика групи ВІЛ-інфікованих пацієнтів з EBV-ураженням нервової системи/ Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. А. Кушнерова, О.О. Волікова, І. В. Чухалова, І. М. Маргітіч. *За кожне життя разом: прискорення до мети 90–90–90: матеріали третьої національної науково-практичної конференції. Профілактична медицина.* № 3-4 (27) (додаток). К., 2016. С. 167-168. (Здобувачем проведений аналіз літератури, відбір групи дослідження, статистично опрацьовані результати).

42. Прогностичне значення β 2-мікроглобуліну у ВІЛ-інфікованих пацієнтів/ О. О. Волікова, Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. А. Кушнерова, Т. М. Паннікова, Ю. В. Донська, Н. В. Симонова. *Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях: матеріали науково-практичної конференції.* Київ. 6-7 квітня 2017 р. С. 25-26. (Дисертанткою проведений збір та статистичне опрацьовання матеріалу).

43. Аналіз рівня смертності серед пацієнтів з ВІЛ/СНІДом як актуальна проблема сучасного суспільства/ О. В. Шевельова, Л. Р. Шостакович-Корецька, О. О. Волікова, К. Ю. Литвин, О. А. Кушнерова, І. В. Чухалова, Г. А. Лопатенко, І. Г. Козіна. *Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю.* Харків. 19 травня 2017. С.152-153. (Здобувачем проведений аналіз групи дослідження, взята участь в опрацьованні матеріалів).

44. Взаємозв'язок виникнення ко-інфекції туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з різними алелями локусу HLA DRB1/ О. А. Волікова, Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. А. Кушнерова, О. В. Шевельова, І. Г. Кривуля, А. А. Гарагуля, Ю. В. Донська, Н. В. Сімонова, А. П. Петулько, Т. М. Панікова, І. І. Петрашенко. *Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах: матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів».* Житомир. 5-6 жовтня. 2017р. С.24-25. (Здобувачем взята участь в зборі та опрацьованні клінічного матеріалу,)

45. Morphological manifestations of brain injury associated with HIV and Comorbidities/ L. R. Shostakovych-Koretskaya, K. Yu. Lytvyn, Z. Chykarenko, T. Usenko, V. Logvinenko. *16th European AIDS Conference in Milan: Italy, October 25-27, 2017. Abstract#PE11/27.* (Здобувачем проведений аналіз літератури за темою публікації, взята участь у мікрофотографуванні гістологічних препаратів, проаналізовані результати дослідження, підготовлені тези до публікації).

Публікації, які додатково відображують наукові результати дисертації:

46. Спосіб діагностики Епштейн-Барр – вірусної інфекції/ О. А. Кушнерова, Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. О. Волікова. *Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження*

досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Реєстр. № 167/2/15. З проблеми «Терапія». Вип. 2. Т. 1. К. 2016. С.136-137 (Здобувачем взята участь в зборі та опрацюванні клінічного матеріалу).

47. Метод діагностики реактивації Епштейн-Барр – вірусної інфекції у хворих з Т-клітинним імунодефіцитом (ВІЛ-інфекцією)/О. А. Кушнерова, Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. О. Волікова. *Інформаційний лист*. Вип.6. з проблеми «Інфекційні та паразитарні хвороби». Підстава: ухвала ПК «Інфекційні та паразитарні хвороби». Протокол № 40 від 27.08.13. №259-2013. 4с. (Здобувачем взята участь в зборі та опрацюванні клінічного матеріалу).

АНОТАЦІЯ

Литвин К. Ю. ВІЛ-асоційовані інфекційні ураження головного мозку: клініко-імунологічні, морфологічні характеристики, діагностика та лікування. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, 2019.

Дисертація присвячена вивченню демографічних, клініко-імунологічних особливостей ВІЛ-асоційованих інфекційних уражень головного мозку, вдосконаленню діагностики, прогнозування перебігу, індивідуалізації підходів до профілактики і лікування. До дослідження було залучено 701 особу, з яких 674 – ВІЛ-інфіковані. У 482 хворих діагностовано ВІЛ-асоційовані захворювання ЦНС. До дослідження когнітивного статусу були залучені 95 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією без неврологічних захворювань. Групу порівняння склали 124 особи, з яких 27 – ВІЛ-негативні. Визначені фактори, які збільшують ризик несприятливого прогнозу, серед яких: чоловіча стать, пізнє виявлення ВІЛ-інфекції; початковий рівень CD4+Т-лімфоцитів < 50 клітин/мкл; коморбідність уражень ЦНС; туберкульоз ЦНС. Виявлені такі особливості ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС у пацієнтів старше 50 років: збільшення ризику розвитку ПМЛ, ЕБВ - енцефалітів і більша частота розвитку когнітивних порушень на тлі прийому АРТ порівняно з більш молодшими особами. За результатами тестування з використанням короткої шкали оцінки ментального статусу (MMSE) та «малювання годинника» встановлено наявність когнітивної дисфункції у 43,1 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів без неврологічних захворювань. Показано, що погіршення результатів тестування MMSE пов'язане з низьким сумарним індексом ефективності проникнення препаратів в ЦНС. Визначено, що у носіїв алелей DRB1*11, DRB1*03 і DRB1*16 вищі шанси захворювання на ВІЛ-інфекцію ніж у інших жителів Дніпропетровського регіону; частота розвитку неврологічних захворювань асоціюється з наявністю DRB1*01 та DRB1*16; пацієнти з DRB1*13 мають менший, а з DRB1*16 більший ризик розвитку токсоплазмозу ніж туберкульозу. Встановлено зв'язок повільного розвитку ВІЛ-інфекції при наявності алелей DRB1*та DRB1*07, а швидкого– з DRB1*15. Визначена предикторна роль β2-мікроглобуліну, інтерферону-γ та основного білку мієліну в плазмі крові та СМР. Вперше запропоновані алгоритми комплексного використання цих маркерів

разом з демографічними, імунологічними, загальними гематологічними показниками, вірусним навантаженням ВІЛ РНК у СМР та варіантами алелей HLA-DRB1.

Ключові слова. ВІЛ-інфекція, ВІЛ-асоційовані інфекційні ураження головного мозку, опортуністичні інфекції, епідеміологія, діагностика, прогнозування, антиретровірусна терапія.

АННОТАЦІЯ

Литвин К. Ю. ВИЧ-ассоциированные инфекционные поражения головного мозга: клинико-иммунологические, морфологические характеристики, диагностика и лечение. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 - инфекционные болезни. - Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Винница, 2019.

Диссертация посвящена изучению демографических, клинико-иммунологических особенностей ВИЧ-ассоциированных инфекционных поражений головного мозга, усовершенствованию диагностики, прогнозирования течения, индивидуализации подходов к профилактике и лечению. К исследованию были привлечены 701 человек, из которых 674 - ВИЧ-инфицированные. У 482 больных диагностированы ВИЧ-ассоциированные заболевания ЦНС. К исследованию когнитивного статуса были привлечены 95 пациентов с ВИЧ-инфекцией без неврологических заболеваний. Группу сравнения составили 124 человека, из которых 27 - ВИЧ-отрицательные. Определены факторы, которые увеличивают риск неблагоприятного прогноза, среди которых: мужской пол пациента, позднее выявление ВИЧ-инфекции, начальный уровень CD4 + Т-лимфоцитов <50 клеток/мкл; коморбидность поражений ЦНС; туберкулез ЦНС. Определены особенности ВИЧ-ассоциированных заболеваний ЦНС у пациентов старше 50 лет: увеличение риска ПМЛ, ЭБВ – энцефалитов, большая частота когнитивных нарушений на фоне приема АРТ, чем у более молодых пациентов. По результатам тестирования с использованием короткой шкалы оценки ментального статуса (MMSE) и «рисования часов» установлено наличие когнитивной дисфункции у 43,1 % ВИЧ-инфицированных пациентов без неврологических заболеваний. Показано, что ухудшение результатов тестирования MMSE связано с низким суммарным индексом эффективности проникновения препаратов в ЦНС. Определено, что у носителей аллелей DRB1 * 11, DRB1 * 03 и DRB1 * 16 выше шансы заболевания ВИЧ-инфекцией чем у других жителей Днепропетровского региона; частота развития неврологических заболеваний ассоциируется с наличием DRB1 * 01 и DRB1 * 16; у ВИЧ-позитивных пациентов с DRB1 * 13 меньший риск, а у носителей DRB1 * 16 больший риск развития токсоплазмоза чем туберкулеза. Установлена связь медленного развития ВИЧ-инфекции с наличием аллелей DRB1 * 01 и DRB1 * 07, а быстрого – с DRB1 * 15. Определена предикторная роль β2 -микроглобулина, интерферона-γ и основного белка миелина в плазме крови и СМЖ. Впервые предложены алгоритмы комплексного использования этих

маркеров вместе с демографическими, иммунологическими, общими гематологическими показателями, вирусной нагрузкой ВИЧ РНК в СМЖ и вариантами аллелей HLA-DRB1.

Ключевые слова. ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированные инфекционные поражения головного мозга, оппортунистические инфекции, эпидемиология, диагностика, прогнозирование, антиретровирусная терапия.

SUMMARY

Lytvyn K.Yu. HIV-associated infectious lesions of the brain: clinical and immunological, morphological characteristics, diagnosis and treatment –Manuscript copyright.

Dissertation for the degree of doctor of medical sciences in specialty 14.01.13. «Infectious Diseases». - State institution “Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine”, Dnipro. - Vinnitsa National Medical University im. E. Pirogov, Vinnytsya, 2019.

The dissertation is devoted to the study of demographic, clinical and immunological features of HIV-associated infectious diseases of the brain, improvement of diagnostics, prediction of the course, individualization of approaches to prevention and treatment. The study involved 701 people, of whom 674 were HIV positive. 482 patients were diagnosed with HIV-associated diseases of the central nervous system (451 patients were on inpatient treatment, 31 patients underwent outpatient monitoring in the Dnipropetrovsk regional and city AIDS centers). To study the cognitive status, 95 patients of an outpatient group with HIV without any neurological diseases were involved. The control group comprised 124 people, of which 27 were HIV-negative.

HIV-associated CNS lesions in hospitalized patients were characterized by high mortality (42.4%), a higher risk of death in males ($p < 0.01$), and late detection of HIV status ($p < 0.001$); absence of ART (OR = 6.36; $p < 0.001$); at a CD4 + level less than 50 cells / μl (OR = 2.23; $p < 0.001$) and high viral load (VL) HIV RNA copies / ml in blood (OR = 1.76; $p < 0.001$). Among the HIV-associated lesions of the brain, infectious opportunistic diseases were dominating: tuberculosis (TB) (37.3%), cerebral toxoplasmosis (29.9%), mycosis of the central nervous system (17.1%), EBV-encephalitis (10.6%). The highest risk of lethal outcome was associated with CNS diseases caused by TB infection (OR = 8.64; $p < 0.001$).

Patients older than 50 years (11.8% of all patients with HIV-associated CNS diseases) had such features as the tendency to a higher mortality rate – 50.9% vs. 41.2% in the younger age group ($p = 0.186$ FET); late detection of HIV (56.6% vs. 41.5%; $p < 0.05$); the prevalence of the sexually transmitted infection (63.9% vs. 40.4%; $p < 0.05$); lower coverage of ART (22.6% vs. 41.7%; $p < 0.01$); higher level of VL: median HIV RNA – log 5.72 vs. 4.90 copies / ml; $p < 0.05$; 3.99 times higher chances of cognitive impairment ($p < 0.001$) and a higher frequency of these disturbances in patients receiving ART (58.3% vs. 25.3%; $p < 0.05$); a 3.78-fold higher risk for PML and 2.2% for EBV-encephalitis ($p < 0.05$).

With involvement of the central nervous system, an unfavorable prognosis of the disease was associated with decreased consciousness (OR = 6.11; $p < 0.001$), meningeal

symptoms (OR = 3.92; $p < 0.001$), a rise in temperature ≥ 38.0 ° C (OR = 2.92; $p < 0.001$) and seizures (OR = 2.35; $p < 0.05$).

According to the results of the Mini-Mental State Examination (MMSE), cognitive impairment of varying degrees was determined in 43.1% of HIV-infected patients without apparent neurological symptoms. The association of the test results with the duration of ART was determined on the MMSE scale – $r_s = -0.27$, $p < 0.01$, for the "clock drawing test" – $r_s = -0.22$, $p < 0.05$; VL HIV RNA in the dynamics of observation – for the MMSE test $r_s = + 0.20$, $p < 0.05$; application of on the MMSE $r_s = + 0.23$, $p < 0.05$, "clock drawing test" – $r_s = + 0.28$, $p < 0.01$ and substitution therapy (methadone) – for the "clock drawing" test – $r_s = - 0.41$, $p < 0.001$. The best results of the MMSE test were demonstrated by patients who received treatment regimens with an overall index of penetration efficiency of the blood-brain barrier of 8 (according to S. Letendre), with an increase in this index, deterioration of test results was observed.

The histological study of the autopsial material of the brain tissue of patients with lethal outcome due to CNS diseases showed, in addition to specific for opportunistic infections, the following general non-specific changes such as: brain tissue edema; focuses of demyelination; nucleus tigrolysis of neurons and loss of large neurons; vasculitis; aseptic subacute encephalitis.

The study showed a high chance of HIV infection in comparison with HIV negative residents of the region in carriers of the DRB1 * 11 allele variant (OR = 3.06; $p < 0.001$), DRB1 * 03 (OR = 2.90; $p < 0.05$) DRB1 * 16 (OR = 2.42; $p < 0.05$); an increase in the incidence of HIV-associated neurological diseases in DRB1 * 01 allele carriers (38.7% vs. 15.4%) and DRB1 * 16 allele (32.3% vs. 17.9%) compared with other diseases; slower development of HIV infection in the carriers of the DRB1 * 01 allele ($r_s = + 0.29$; $p < 0.05$), DRB1 * 07 ($r_s = + 0.27$; $p < 0.05$), faster – in DRB1 * 15 carriers ($r_s = -0.28$; $p < 0.05$); a higher risk of developing toxoplasmosis than TB in DRB1 * 16 carriers (OR = 6.40; $p < 0.05$) and a lower risk of toxoplasmosis than TB in the presence of DRB1 * 13 (OR = 0.09; $p < 0.05$).

The chances of a severe course of the disease and the lethal effect in HIV-associated infectious lesions of the brain increased with a rise in the number of HIV RNA in excess of log 5.1 copies/ml in the cerebrospinal fluid (CSF) in 4.26 times ($p < 0.05$), and in plasma blood – in 7.09 times ($p < 0.05$). The predictive role of β_2 -microglobulin, interferon- γ (IFN- γ) and the myelin basic protein (MBP) in plasma and CMP has been determined, which is confirmed by an increase in the level of β_2 -microglobulin (β_2 -MG) in the blood with HIV progression, from 8.0 (6.3- 9.0) $\mu\text{g/ml}$ at 1-2 stages to 9.5 (8.5-10.8) $\mu\text{g/ml}$ at 4 clinical stages of HIV with a maximum at 10.1 (9.0-11.0) $\mu\text{l/ml}$ in the development of neurological diseases; increase in content MBP and IFN- γ in CSF and blood depending on outcome of the disease: median MBP in patients with lethal outcome was 2.9 times higher than that in survivors – ($p < 0.01$); median level of IFN- γ in CSF in patients with lethal outcome was three times higher than in survivors ($p < 0.001$); high probability of cerebral tuberculosis at increased concentration of IFN- γ in CSF higher than 9.5 pg/ml, in blood higher than 15 pg/ml.

Based on the studied mechanisms and consequences of nervous system damage, mathematical models were created which allowed with high precision and specificity

evaluate prognosis of brain involvement and risk of lethal outcome of the disease in HIV-infected patients, using the combination of above-mentioned markers.

Key words. HIV infection, HIV-associated infectious lesions of the brain, opportunistic infections, epidemiology, diagnosis, prognosis, antiretroviral therapy.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АРТ	– антиретровірусна терапія
ВІЛ	– вірус імунодефіциту людини
ВН	– вірусне навантаження
ВПГ	– вірус простого герпесу
ГЕБ	– гематоенцефалічний бар'єр
ЕБВ	– Епштейна-Барр вірус
ЗСВІС	– запальний синдром відновлення імунної системи
ОБМ	– основний білок мієліну
ПМЛ	– прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
РНК	– рибонуклеїнова кислота
СНІД	– синдром набутого імунодефіциту
ТБ	– туберкульоз
ТЛ	– Т-лімфоцити
ЦГЗ	– Центр громадського здоров'я
ЦМВ	– цитомегаловірус
ЦНС	– центральна нервова система
СРЕ	– CNS Penetration-Effectiveness score (індекс проникнення в ЦНС)
ІФН - γ	– інтерферон- γ
Me	– медіана
МНС	– major histocompatibility complex (головний комплекс гистосумісності)
MMSE	– Mini–Mental State Examination (коротка шкала оцінки психічного статусу)
β -2МГ	– β 2-мікроглобулін