

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЛИТВИН КАТЕРИНА ЮРІЇВНА

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

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.13 – інфекційні хвороби

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ К. Ю. Литвин

Науковий консультант: Шостакович-Корецька Людмила Романівна, доктор медичних наук, професор

Дніпро - 2019

АНОТАЦІЯ

Литвин К. Ю. ВІЛ-асоційовані інфекційні ураження головного мозку: клініко-імунологічні, морфологічні характеристики, діагностика та лікування – кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13. «Інфекційні хвороби» (22 – Охорона здоров'я). – Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», Дніпро.

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, 2019.

Мета – удосконалити своєчасну 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.

До дослідження було залучено 701 особу, з яких 674 - ВІЛ-позитивні. У 482 хворих було діагностовано ВІЛ-асоційовані захворювання ЦНС (451 хворий знаходився на стаціонарному лікуванні, 31 хворий - під амбулаторним спостереженням у Дніпропетровському міському та обласному Центрі з профілактики та боротьби зі СНІД в період з 2010 по 2017 роки). До дослідження когнітивного статусу були залучені 95 пацієнтів з підтвердженою ВІЛ-інфекцією без неврологічних захворювань. Групу порівняння склали 124 особи, з яких 27 – ВІЛ-негативні. Зіставлення показників захворюваності на ВІЛ в Україні і Дніпропетровській області з 2005 по 2017 рр. показало їх переважання в регіоні як в окремі роки, так і в середньому за весь період дослідження – $92,8 \pm 4,2$ на 100 тис. в області проти $41,0 \pm 1,4$ на 100 тис. населення в Україні ($p < 0,001$). Прогнозні рівні захворюваності на СНІД в Україні у 2018-2020 рр. 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.

ВІЛ-асоційовані ураження ЦНС у госпіталізованих пацієнтів характеризувались високою летальністю (42,4 %), більшим ризиком летального наслідку у ВІЛ-позитивних чоловіків (OR=1,74; 95 % CI 1,18-2,56; $p < 0,01$), у разі пізнього встановлення ВІЛ-статусу (OR=1,16; 95% CI 1,10-1,22; $p < 0,001$); відсутності антиретровірусної терапії (АРТ) (OR=6,36; 95 % CI 4,04-10,01; $p < 0,001$); при рівні CD4+ менше 50 клітин/мкл (OR=2,23; 95 % CI 1,50-3,32; $p < 0,001$) та високій кількості ВІЛ РНК копій/мл у крові (OR=1,76; 95 % CI 1,37-2,26; $p < 0,001$). Серед ВІЛ-асоційованих уражень головного мозку переважали інфекційні опортуністичні захворювання: туберкульоз нервової системи (37,3 %), церебральний токсоплазмоз (29,9 %), грибкові ураження ЦНС (17,1 %), енцефаліти, зумовлені Епштейна-Барр вірусом (ЕБВ) (10,6 %). Особливо високий ризик летального наслідку асоціювався з захворюваннями ЦНС, зумовленими туберкульозною інфекцією (OR=8,64; 95 % CI 5,58-13,39; $p < 0,001$), цитомегаловірусом (OR=6,38; 95 % CI 1,36-30,0; $p < 0,05$), поліомавірусом людини 2 (OR=7,83; 95 % CI 2,24-27,38; $p < 0,001$). Проте, пацієнти з церебральним токсоплазмозом мали значно менший ризик летального наслідку (OR=0,26; 95 % CI 0,16-0,42; $p < 0,001$). Наявність коморбідності ураження ЦНС (20,2 % випадків) збільшувала ризик надважкого перебігу захворювання в 2,67 рази (95 % CI 1,66-4,29; $p < 0,001$).

Пацієнти старше 50 років склали 11,8 % від загальної кількості хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС та мали такі особливості при порівнянні з більш молодшими особами: пізнє виявлення ВІЛ (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 %; $p < 0,01$); вищий рівень вірусного навантаження (ВН): медіана Іg ВІЛ РНК – 5,72 проти 4,90 копій/мл; $p < 0,05$; в 3,99 рази вищі шанси когнітивних порушень ($p < 0,001$) та більшу частоту цих порушень на тлі прийому АРТ (58,3 % проти 25,3 %; $p < 0,05$);

у 3,78 разів більші шанси розвитку прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) та у 2,2 –ЕБВ- енцефалітів ($p < 0,05$).

При ураженнях ЦНС у ВІЛ-позитивних пацієнтів здебільшого визначена неспецифічність клінічних проявів при різних нозологіях, а несприятливий прогноз асоціювався з порушенням свідомості ($OR=6,11$; 95 % CI 3,31-11,28; $p < 0,001$), менінгеальними симптомами ($OR=3,92$; 95 % CI 2,23-6,89; $p < 0,001$), підвищенням температури $\geq 38,0^\circ \text{C}$ ($OR=2,92$; 95 % CI 1,83-4,65; $p < 0,001$) та судомою ($OR=2,35$; 95 % CI 1,14-4,83; $p < 0,05$).

За результатами тестування за міні-ментальною шкалою (MMSE) когнітивні порушення різного ступеню визначені у 43,1 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів без явних неврологічних симптомів. Визначений зв'язок результатів тестування із тривалістю АРТ – за шкалою MMSE – $rs = -0,27$, $p < 0,01$, для тесту «малювання годинника» – $rs = -0,22$, $p < 0,05$; ВН ВІЛ РНК в динаміці спостереження – для тесту MMSE $rs = +0,20$, $p < 0,05$; застосуванням ефавірензу – за шкалою MMSE $rs = +0,23$, $p < 0,05$, тесту «малювання годинника» – $rs = +0,28$, $p < 0,01$ та замісної терапії (метадону) – для тесту «малювання годинника» – $rs = -0,41$, $p < 0,001$. Найкращі результати виконання тесту MMSE демонстрували пацієнти, які отримували схеми лікування з сумарним індексом ефективності проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, рівним 8 (за S. Letendre et al. (2008; 2014) і M. Robbins et al. (2016)), зі збільшенням цього показника спостерігалось погіршення результатів тестування.

Морфологічне дослідження автопсійного матеріалу тканини головного мозку пацієнтів, померлих від захворювань ЦНС, показало крім специфічних ознак, які підтверджують етіологію захворювання, такі загальні неспецифічні зміни як: набряк тканини мозку; фокуси демієлінізації; тигроліз ядер нейронів та втрату великих нейронів; васкуліти; асептичний підгострий енцефаліт, що обумовлює присутність неспецифічних клінічних проявів.

Дослідження поліморфізму гену HLA-DRB1 II класу показало високий шанс захворювання на ВІЛ-інфекцію порівняно з ВІЛ негативними жителями регіону носіїв алельних варіантів DRB1*11 ($OR=3,06$; 95 % CI 1,66-5,65;

$p < 0,001$), DRB1*03 (OR=2,90; 95 % CI 1,05-8,06; $p < 0,05$), DRB1*16 (OR=2,42; 95 % CI 1,20-4,90; $p < 0,05$); збільшення частоти розвитку ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань у носіїв алеля DRB1*01 (38,7 % проти 15,4 %) та алеля DRB1*16 – у жінок (38,9 % проти 0,0 %) порівняно з іншими захворюваннями; повільний розвиток ВІЛ-інфекції у носіїв алелі DRB1*01 ($rs = +0,29$; $p < 0,05$), DRB1*07 ($rs = +0,27$; $p < 0,05$) та прихильність до швидкого розвитку ВІЛ-інфекції у носіїв DRB1*15 ($rs = -0,28$; $p < 0,05$). Більш високий ризик розвитку токсоплазмозу ніж туберкульозу у ВІЛ-позитивних пацієнтів визначений у носіїв DRB1*16 (OR=6,40; 95 % CI 1,19-34,29; $p < 0,05$), а при наявності DRB1*13 ризик токсоплазмозу був значно нижчим ніж туберкульозу (OR=0,09; 95 % CI 0,01-0,75; $p < 0,05$).

Шанси важкого перебігу захворювання та летального наслідку при ВІЛ-асоційованих ураженнях головного мозку зростали при збільшенні кількості ВІЛ РНК понад 5,1 Lg коп/мл в спинномозковій рідині (СМР) в 4,26 (95 % CI 1,15-15,73) рази ($p < 0,05$), а в крові - в 7,09 (95 % CI 1,22-41,13) рази ($p < 0,05$).

Визначено збільшення рівня $\beta 2$ -мікроглобуліну ($\beta 2$ -МГ) у крові по мірі прогресування ВІЛ-інфекції – від 8,0 (6,3-9,0) мкг/мл при 1-2 стадії до 8,75 (7,1-9,5) мкг/мл при 3 стадії і 9,5 (8,5-10,8) мкг/мл при 4 клінічній стадії ВІЛ з досягненням максимального рівня при розвитку неврологічних захворювань – 10,1 (9,0-11,0) мкг/мл. У хворих з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції рівень $\beta 2$ -МГ в крові прямо корелює з ШОЕ ($rs = +0,42$; $p < 0,001$) та показником ВН ВІЛ РНК ($rs = +0,23$; $p < 0,05$). Ступінь підвищення основного білка мієліну (ОБМ) та інтерферону- γ (IFN- γ) в СМР та крові залежить від наслідку захворювання: медіана ОБМ у пацієнтів, які померли в 2,9 рази вище, ніж у хворих, які вижили – 4,00 (1,90-7,70) нг/мл проти 1,40 (0,99-2,00) нг/мл ($p < 0,01$); медіана рівня IFN- γ у СМР пацієнтів, які померли, втричі вище, ніж у пацієнтів, які вижили – 9,0 (6,0-12,0) пг/мл проти 3,0 (1,0-7,0) пг/мл, відповідно ($p < 0,001$).

На підставі визначення механізмів та закономірностей уражень нервової системи, побудовані математичні моделі, які дозволили з високою точністю та специфічністю оцінити прогноз відносно розвитку уражень головного мозку та

ризик летального наслідку захворювання у ВІЛ- інфікованих пацієнтів, використовуючи комбінації вищезначених маркерів.

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 гену HLA-DRB1 показано, що у носіїв алелей DRB1*11, DRB1*03 і DRB1*16 вищі шанси захворювання на ВІЛ-інфекцію ніж у популяції в 3,06; 2,90 і 2,42 рази відповідно, та вперше визначено збільшення частоти розвитку неврологічних захворювань у носіїв алеля DRB1*01 з більшою імовірністю у чоловіків (53,8 % проти 17,9 %) й алеля DRB1*16 – у жінок (38,9 % проти 0,0 %) 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 гену HLA-DRB1 з прогресуванням ВІЛ-інфекції, свідченням чого є визначений зв'язок повільного розвитку ВІЛ-інфекції з наявністю алелей DRB1*01 ($r_s=+0,29$) та DRB1*07 ($r_s=+0,27$), а швидкого розвитку ВІЛ-інфекції – з варіантом DRB1*15 ($r_s=-0,28$).

Вперше за результатами тестування з використанням тестів MMSE та «малювання годинника» встановлено наявність когнітивної дисфункції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів амбулаторної групи без неврологічних симптомів, що підтверджується погіршенням результатів виконання тесту 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 в ЦНС (≤ 7 балів за S. Letendre), що підтверджується наявністю прямого вірогідного зв'язку між ними – $rs=+0,23$.

Уточнено наукові дані про вплив на прогноз ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС демографічних та анамнестичних 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+T-лімфоцитів < 50 клітин/мкл - у 2,23 рази; при коморбідності ураження ЦНС – в 2,67 рази.

Доповнено наукові дані про особливості ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС у пацієнтів старше 50 років, які характеризуються збільшенням ризику розвитку ПМЛ 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 молодшими хворими.

Доповнено наукові дані, що кількісний вміст ВІЛ РНК в 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 рази при такому ж вірусному навантаженні в крові. Уточнено наукові дані щодо предикторної ролі $\beta 2$ -мікроглобуліну, інтерферону- γ та основного білку мієліну в плазмі крові та СМР, що підтверджується зростанням вмісту $\beta 2$ -мікроглобуліну 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, втричі більшим середнім рівнем інтерферону- γ у пацієнтів, які померли 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.

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.

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

Список публікацій здобувача.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

7. Рівень сироваткового $\beta 2$ -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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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. Мішкой, І. В. Чухалова, О. О. Лесніча. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2018. № 1. С. 24-29.

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.

17. Литвин К. Ю. Клінічна роль В2-мікроглобуліну спинномозкової рідини при ВІЛ-асоційованих неврологічних захворюваннях. *Міжнародний медичний журнал*. 2018. №2. С. 68-73.

18. Литвин К. Ю. Основні характеристики та ризики ВІЛ-асоційованого туберкульозного ураження нервової системи. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018. №2. С. 65-69.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

25. Течение ассоциированных с вирусом Эпштейна – Барр неходжкинских лимфом у пациентов с ВИЧ при разных вариантах терапевтической тактики: клинические случаи/ Л. Р. Шостакович-Корецькая, 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.

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.

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.

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 № u 201806456; заявл. 11.06.18; опубл. 25.10.2018. Бюл. № 20. 12с.

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.

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.*

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.

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.

33. β 2- мікроглобулін та неоптерин як маркери прогнозування ВІЛ-інфекції/ Л. Р. Шостакович-Корецька, О. О. Волікова, К. Ю. Литвин, О. А. Кушнірова, 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.

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.

35. Імунологічні характеристики Епштейн-Барр вірусної інфекції у ВІЛ-інфікованих хворих/ О. А. Кушнірова, Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. О. Волікова. *Медичні перспективи*. 2014. том XIX. № 2 (1). 2014р. С. 85-87.

36. Бактеріальні менінгіти у Дніпропетровській області: етіологічне розшифрування/ Л. Р. Шостакович-Корецька, О. П. Шевченко, К. Ю. Литвин, О. Л. Чемеріс, Е. Ф. Сафронова. *Фармакотерапія інфекційних захворювань*: матеріали науково-практичної конференції. 09-10 квітня 2015 р. м. Київ. 2015. С. 108-109.

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. Кушнірова. *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.

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.

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.

40. Characteristics of HIV infection in patients over 55 years of age/ К. Ю. 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*.

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.

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 опрацювання 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.

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. С. 24-25.

45. Morphological manifestations of brain injury associated with HIV and Co-morbidities/ 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.*

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.

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.

SUMMARY

Lytvyn K.Yu. HIV-associated infectious lesions of the brain: clinical and immunological, morphological characteristics, diagnosis and treatment - qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of doctor of medical sciences in specialty 14.01.13. «Infectious Diseases» (22 - Healthcare). - State institution “Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine”, Dnipro.

Vinnitsa National Medical University im. E. Pirogov, Vinnytsya, 2019.

The purpose is to improve diagnostics, prognosis of the course, individualization of approaches to preventive measures and treatment for patients with HIV-associated infectious lesions of the brain based on a comprehensive analysis and comparison of demographic, clinical and immunological characteristics with markers of inflammation, neurodegradation and viral replication.

The study involved 701 people, of whom 674 were HIV positive. 482 (71.5%) patients were diagnosed with HIV-associated diseases of the central nervous system, among them 451 patients aged 19-65 years old were admitted to the department of the Municipal clinical hospital #21 of the city of Dnipro and the regional AIDS Center from 2010 to 2017 year due to the manifestation of neurological diseases; 31 patients were at the moment of 2017 under ambulatory observation and had a history of CNS diseases. For the studying of cognitive status, 95 patients with confirmed HIV infection who were under the supervision of the clinic and did not have at the time of the examination any neurological diseases were involved. Comparison group consisted of 124 persons, of whom 27 were HIV negative.

Comparison of HIV incidence rates in Ukraine and the Dnipropetrovsk region from 2005 to 2017 showed their prevalence in the region both in some years and on average over the entire study period – 92.8 ± 4.2 per 100 thousand in the oblast against 41.0 ± 1.4 per 100 thousand population in Ukraine ($p < 0.001$). The projected levels of AIDS incidence in Ukraine in 2018-2020 indicate their further growth and amounted to 26.8 ± 0.77 cases per 100,000 population per year, and in Dnipropetrovsk oblast -

80.7 ± 2.56 per 100 thousand, which naturally predicts an increase in the incidence of opportunistic infections.

HIV-associated CNS lesions in hospitalized patients were characterized by high mortality (42.4%), a higher risk of death in HIV-positive men (OR = 1.74, 95% CI 1.18-2.56, $p < 0.01$), in the case of late establishing of HIV status (OR = 1.16; 95% CI 1.10-1.22; $p < 0.001$); absence of antiretroviral therapy (ART) (OR = 6.36; 95% CI 4,04-10,01; $p < 0,001$); at a level of CD4 + T lymphocytes, less than 50 cells/ μ L (OR = 2.23; 95% CI 1.50-3.32; $p < 0.001$) and high levels of HIV RNA copies/ml in blood (OR = 1.76 ; 95% CI 1.37-2.26; $p < 0.001$). Among the HIV-associated lesion of the brain, infectious opportunistic diseases were dominant: tuberculosis of the nervous system (37.3%), cerebral toxoplasmosis (29.9%), fungal lesions of the central nervous system (17.1%), encephalitis due to Epstein-Barr virus (EBV) (10.6%). Especially high risk of death was associated with CNS diseases due to tuberculosis infection (OR = 8.64; 95% CI 5.58-13.39; $p < 0.001$); cytomegalovirus (OR = 6.38; 95% CI 1.36-30.0; $p < 0.05$), Human Poliovirus 2 (PML) (OR = 7.83; 95% CI 2.24-27.38; $p < 0.001$). However, patients with cerebral toxoplasmosis had a significantly lower risk of lethal outcome (OR = 0.26; 95% CI 0.16-0.42; $p < 0.001$). The presence of comorbidity of the central nervous system (20.2% of cases) increased the risk of severe disease course in 2.67 times (95% CI 1.66-4.29; $p < 0.001$).

Patients older than 50 years old accounted for 11.8% of the total number of patients with HIV-associated CNS diseases and had the following features when compared with younger individuals: 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 viral load: median lg HIV RNA - 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 impairments in the background of ART (58.3% vs. 25.3%; $p < 0.05$); 3.78 times higher risk of PML and 2.2 times higher risk of EBV-encephalitis ($p < 0.05$).

With the involvements of the central nervous system in HIV-positive patients, the nonspecificity of clinical manifestations was determined in different nosologies, and the adverse prognosis was associated with a disturbance in consciousness (OR =

6.11, 95% CI 3.31-11.28; $p < 0.001$), meningeal symptoms (OR = 3.92; 95% CI 2.23-6.89; $p < 0.001$) with an increase in temperature $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (OR = 2.92; 95% CI 1.83-4.65; $p < 0.001$) and seizures (OR = 2.35; 95% CI 1.14-4.83; $p < 0.05$).

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" - $r_s = -0.22$, $p < 0.05$; HIV RNA VL in the dynamics of observation - for the MMSE test $r_s = +0.20$, $p < 0.05$; application of efavirenz 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 through the blood-brain barrier of 8 (according to S. Letendre et al. (2008) and M. Robbins et al. (2016)), with an increase this indicator showed a deterioration in the test results.

The histological study of the autopsial material of the brain tissue of patients who died of CNS diseases, showed, in addition to specific features associated with opportunistic infections, such general non-specific changes as: brain tissue edema; focuses of demyelination; nuclear tigrolysis and loss of large neurons; vasculitis; aseptic subacute encephalitis.

Investigation of the polymorphism of the HLA-DRB1 gene of class II showed a high chance of HIV infection, in comparison with HIV negative residents of the region, of carriers of the DRB1*11 allele variant (OR = 3.06; 95% CI 1.66-5.65; $p < 0.001$), DRB1*03 (OR = 2.90; 95% CI 1.05-8.06; $p < 0.05$), DRB1*16 (OR = 2.42; 95% CI 1.20-4.90; $p < 0.05$); an increase in the risk of developing neurological diseases in DRB1*01 allele carriers among HIV-infected men (53.8% vs. 17.9%, $p < 0.05$) and allele DRB1*16 in women (38.9% vs. 0.0%; $p < 0.05$) compared with other opportunistic diseases; slow development of HIV infection in carriers of the DRB1*01 allele ($r_s = +0.29$; $p < 0.05$), DRB1*07 ($r_s = +0.27$; $p < 0.05$) and adherence to the rapid development of HIV-infections in DRB1*15 carriers ($r_s = -0.28$; $p < 0.05$). A higher risk of developing toxoplasmosis than tuberculosis in HIV-positive patients is determined

in DRB1*16 carriers (OR=6.40; 95% CI 1.19-34.29; $p<0.05$) and in the presence of DRB1*13 risk of toxoplasmosis was significantly lower than that of tuberculosis (OR=0.09; 95% CI 0.01-0.75; $p<0.05$).

The chances of a severe course of the disease and the lethal effect in HIV-associated brain damage increased with an increase in the number of HIV RNAs in excess of 5.1 Lg cop/ml in the cerebrospinal fluid (CSF) at 4.26 (95% CI 1.15-15.73) times ($p<0.05$), and in the blood - in 7.09 (95% CI 1.22-41.13) times ($p<0.05$).

An increase in the level of β 2-microglobulin (β 2-MG) in the blood as the progression of HIV infection was determined – from 8.0 (6.3-9.0) μ g/ml at 1-2 stages to 8.75 (7.1- 9.5) μ g/ml at stage 3 and 9.5 (8.5-10.8) μ g/ml at the 4th clinical stage of HIV with the achievement of the maximum level in the development of neurological diseases – 10.1 (9.0-11.0) μ g/ml. In patients with 4 clinical stages of HIV infection, the level of β 2-MG in the blood directly correlated with the ESR ($r_s=+0.42$; $p<0.001$) and the HBV RNA of the HIV ($r_s=+0.23$; $p<0.05$). The degree of increase of the myelin basic protein (MBP) and IFN- γ in CSF and blood depends on the outcome of the disease: the median MBP in the deceased patients is 2.9 times higher than that of the surviving patients – 4.00 (1.90-7.70) ng/ml versus 1.40 (0.99-2.00) ng/ml ($p<0.01$); The median level of IFN- γ in CSF of patients who died is three times higher than in surviving patients – 9.0 (6.0-12.0) pg/ml versus 3.0 (1.0-7.0) pg/ml, respectively ($p<0.001$).

Based on the determination of the mechanisms and patterns of damage to the nervous system, mathematical models have been constructed, which allowed with high accuracy and specificity to estimate the prognosis regarding the development of brain lesions and the risk of the lethal consequence of the disease in HIV-infected patients using combinations of the above-mentioned markers.

Scientific novelty of the obtained results.

For the first time in Ukraine, the structural, epidemiological, demographic and clinical characteristics of infectious diseases of the central nervous system in patients with HIV infection have been studied in a complex way, the role of components of the cerebrospinal fluid, genetic markers, the state of immunity, the replicative activity of

HIV in the central nervous system and the morphological changes of brain tissue in development and progress have been determined.

For the first time, following the results of typing the HLA-DRB1 gene, it has been shown that the carriers of DRB1*11, DRB1*03 and DRB1*16 alleles have higher chances of HIV infection than other residents of the Dnipropetrovsk region at 3.06; 2.90 and 2.42 times respectively, and the increase in the frequency of neurological diseases in DRB1*01 allele carriers was determined for the first time with a greater probability in men (53.8% vs. 17.9%) and DRB1 allele*16 in women (38.9% versus 0.0%) compared to other diseases. It has been shown for the first time that the polymorphism of HLA-DRB1 affects the development of toxoplasmosis and tuberculosis, as evidenced by a significantly lower risk of developing toxoplasmosis than tuberculosis in HIV-positive patients with DRB1*13 (OR=0.09) and a greater risk of toxoplasmosis in DRB1*16 carriers (OR=6.40). The scientific data concerning the association of the HLA-DRB1 gene polymorphism with the progression of HIV infection has been supplemented, indicating a definite connection of the slow development of HIV infection with the presence of DRB1*01 alleles (rs=+0.29) and DRB1*07 (rs=+0.27), and the rapid development of HIV-infection – with the option DRB1*15 (rs=-0.28).

The scientific data on the impact on the prognosis of HIV-associated lesions of the central nervous system of the demographic and anamnestic factors were refined, which is confirmed by an increase in the chances of a lethal effect in males in 1.74 times; at a late detection of HIV status – 1.16 times; in the absence of ART - 6.36 times; at the initial level of CD4+T lymphocytes <50 cells/ μ l - 2.23 times; at comorbidity of the involvement of the central nervous system - 2.67 times.

The scientific data on the features of HIV-associated diseases of the central nervous system in patients over 50 years old have been supplemented, characterized by an increase in the risk of developing progressive multifocal leukoencephalopathy in 3.78 times, Epstein-Barr-encephalitis 2.2 times, and a higher incidence of cognitive impairment in the context of receiving ART (58.3 % vs. 25.3 %) compared with younger patients.

For the first time, using MMSE and the “clock-drawing test”, cognitive dysfunction in HIV-infected patients in an outpatient group with no neurological symptoms has been established, which is confirmed by the deterioration of the results of the MMSE test in 43.1% of patients and the “clock-drawing test”- in 26.3%. Scientific data on the neurotoxic effect of efavirenz has been supplemented, which is confirmed by an increase in the frequency of mental status disturbances based on MMSE tests and the “clock-drawing test” in 2.6 and 3.5 times compared to patients who took other drugs. For the first time, it has been shown that the deterioration of MMSE testing results is associated with a low overall drug intake index in the central nervous system (≤ 7 points on the scale of S. Letendre et al. (2008) and by M. Robbins et al. (2016)), which is confirmed the presence of a direct probable relationship between them – $r_s=+0.23$.

Scientific data has been supplemented that the quantitative content of HIV RNA in CMP and plasma has a marker value in unfavorable course of the involvement of the nervous system, which is confirmed by an increase in the chances of a lethal effect by 4.3 times, with an increase in the HIV RNA level by more than 5.1 Lg copies/ml in the CSF and in 7.1 times with the same viral load in the blood. The scientific data on the predictive role of $\beta 2$ -microglobulin, interferon- γ and the myelin basic protein in the CSF and blood plasma has been refined, as evidenced by an increase in the $\beta 2$ -microglobulin content in the blood from 8.0 $\mu\text{g/ml}$ at 1-2 stages to 9.5 $\mu\text{g/ml}$ at 4 clinical stages of HIV infection and 10.1 $\mu\text{g/ml}$ in the development of neurological diseases; in 2.9 times the higher content of MBP in CSF with an adverse effect, than in improving the condition, three times the mean interferon- γ level in dead patients than in survivors (median - 9.0 pg/ml versus 3.0 pg/ml). For the first time, algorithms for the integrated use of these markers together with demographic, immunological, general hematological parameters, viral load of HIV RNA in CSF and variants of HLA-DRB1 alleles were proposed.

The practical significance of the results.

The results of the integrated study became the basis for:

- raising the awareness of specialists involved in the organization and provision of medical care to people with HIV/AIDS, on the peculiarities of the development and

course of HIV-associated infectious diseases of the central nervous system for the accounting, forecasting and calculation of needs for hospitalization and treatment of patients, as well as improving the diagnosis and prevention of opportunistic infections;

- substantiation of expediency of the research of the mental status of patients in the stage of outpatient observation with the involvement of psychoneurologists for the evaluation of early violations of mental status and the choice of an adequate scheme of ART with a total index of penetration of drugs in the central nervous system, equal to 8 points;

- substantiation of the expediency of determination in the cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated CNS lesions of HIV RNA levels, the main source of myelin and interferon- γ , as markers of a severe course of a disease with a possible lethal outcome;

- creation and introduction into the practical activity of diagnostic and prognostic algorithms for determining the risk of the development and course of neurological diseases in patients with HIV, which include, in addition to the definition of general clinical hematological and immunological parameters, the study of polymorphism of the DRB1 alleles of the HLA system, β 2-microglobulin in blood, the content of the myelin basic protein and interferon- γ in the cerebrospinal fluid, taking into account the patient's sex and the time taken to be monitored for the detection of HIV. The developed mathematical models of forecasting, confirmed by 3 state patents of Ukraine, are convenient, clinically adapted, provide high indicators of predictive efficiency.

Materials of the dissertation research can be used in the clinical practice of infectious hospital department, centers for the prevention and control of AIDS, family physicians and neurologists for the improvement of diagnosis and prevention of HIV-associated diseases of the CNS.

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

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	29
ВСТУП	31
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ І ЛІКУВАННЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ ТА ВІЛ - АСОЦІЙОВАНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	47
1.1 Епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції у світі та заходи протидії епідемії.....	47
1.2 Епідеміологічна характеристика СНІД-індикаторних захворювань в світі та в Україні	51
1.3 Ураження головного мозку, як СНІД-індикаторна патологія.....	54
1.3.1 Роль опортуністичних інфекцій в патології ЦНС у пацієнтів з ВІЛ	55
1.3.2 Роль ВІЛ-асоційованої деменції в патології головного мозку	67
1.4 Демографічні аспекти ВІЛ-асоційованих уражень головного мозку.	71
1.5 Сучасні уявлення про патогенез ВІЛ-асоційованих уражень головного мозку.....	74
1.6 Клініко-діагностичне значення визначення біохімічних компонентів спинномозкової рідини	77
1.7 Антиретровірусна терапія: ефективність при лікуванні пацієнтів з ВІЛ-асоційованими інфекційними ураженнями головного мозку.....	86
1.8 Клінічне значення головного комплексу тканинної сумісності у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією	88
РОЗДІЛ 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КОГОРТИ СПОСТЕРЕЖЕННЯ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	92
2.1 Загальна характеристика когорти спостереження	92
2.2 Методи дослідження.....	96
2.2.1 Визначення наявності ВІЛ-інфекції і стадії захворювання.....	96

2.2.2 Методи верифікації ВІЛ-асоційованих інфекційних уражень головного мозку.....	99
2.2.3 Визначення рівня основного білка мієліну в спинномозковій рідині ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ураженням головного мозку.....	101
2.2.4 Визначення рівня β -2 мікроглобуліну в крові та у спинномозковій рідині ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ураженням головного мозку.....	102
2.2.5 Визначення рівня інтерферону- γ у крові та у спинномозковій рідині ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ураженням головного мозку.....	103
2.2.6 Гістологічний метод визначення патологічних змін тканини мозку	103
2.2.7 Типування гену HLA - DRB1 II класу у ВІЛ-інфікованих хворих...	104
2.2.8. Оцінка когнітивних порушень.....	105
2.3 Антиретровірусна терапія	107
2.4 Статистична обробка отриманих результатів	110
РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ УРАЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ	112
3.1 Епідеміологічна характеристика ВІЛ інфекції в Україні і в Дніпропетровській області.....	112
3.2 Демографічні, епідеміологічні та лабораторні характеристики пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями головного мозку та пов'язані з ними ризики відносно прогнозу	120
3.3 Спектр ВІЛ-асоційованих захворювань головного мозку серед госпіталізованих пацієнтів	124
3.4 Особливості неврологічних захворювань у ВІЛ-інфікованих пацієнтів старшої вікової групи та ризики, пов'язані з віком.....	127
3.5 Клінічні паралелі ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань....	130
3.6 Демографічні та лабораторні характеристики найбільш поширених інфекційних захворювань ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів	133

3.6.1 Туберкульоз ЦНС: характеристика групи пацієнтів з первинно діагностованим в інфекційному відділенні захворюванням	133
3.6.2 Токсоплазмоз ЦНС: основні характеристики групи пацієнтів.....	139
3.6.3 Мікози ЦНС: характеристика групи пацієнтів, ризики та прогноз.	143
3.6.4 Епштейна-Барр вірусна інфекція в структурі захворювань ЦНС....	150
3.6.5 Бактеріальні менінгіти. Специфіка етіології у ВІЛ-інфікованих пацієнтів	158
3.7 Поширеність когнітивних порушень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів без клінічної маніфестації неврологічних захворювань.....	160
3.8 Вплив антиретровірусної терапії на частоту когнітивних порушень.	164
РОЗДІЛ 4. МОРФОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ УРАЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ПАЦІЄНТІВ З ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИМИ НЕВРОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ.....	174
РОЗДІЛ 5 ІМУНОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ УРАЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ	182
5.1. Характеристика поліморфізму DRB1-локусу головного комплексу гістосумісності людини II класу в осіб з четвертою клінічною стадією ВІЛ-інфекції	182
5.2 Аналіз поліморфізму DRB1-локусу головного комплексу гістосумісності людини II класу при наявності уражень головного мозку.....	187
5.3 Асоціації алелей DRB1-локусу головного комплексу гістосумісності людини II класу з окремими коморбідними станами у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією	190
РОЗДІЛ 6. КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВІРУСНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ВІЛ РНК ТА МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ І НЕЙРОДЕСТРУКЦІЇ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ З НЕВРОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ	196
6.1 Загальна характеристика вибірки дослідження	196

6.2 Клініко-діагностичне значення кількісного визначення ВІЛ РНК в плазмі крові та спинномозковій рідині пацієнтів з неврологічними захворюваннями	199
6.3 Клініко-діагностичне значення визначення основного білка мієліну у спинномозковій рідині пацієнтів з неврологічними захворюваннями.	205
6.4. Клініко-діагностичне значення визначення кількісного вмісту β 2-мікроглобуліну в сироватці крові та СМР хворих з ВІЛ-асоційованими ураженнями мозку	208
6.4.1 Зв'язок β 2-мікроглобуліну зі змінами імунологічних та гематологічних показників при прогресуванні ВІЛ-інфекції.....	208
6.4.2 Аналіз вмісту β 2-мікроглобуліну в сироватці крові хворих 4 клінічної стадії ВІЛ-інфекції залежно від наявності та відсутності ВІЛ-асоційованих уражень головного мозку.....	212
6.4.3 Рівень β 2-мікроглобуліну у сироватці крові та лікворі хворих залежно від перебігу та етіології ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС	214
6.5 Клініко-діагностичне значення визначення інтерферону- γ в сироватці крові та СМР хворих з ВІЛ-асоційованими ураженнями мозку	218
РОЗДІЛ 7 ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ І ПЕРЕБІГУ ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИХ УРАЖЕНЬ ЦНС ЗА ПОКАЗНИКАМИ ВІРУСНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ВІЛ РНК, ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ, МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ І НЕЙРОДЕСТРУКЦІЇ	228
7.1 Прогностичне значення змін імунологічних та гематологічних показників периферійної крові у розвитку ВІЛ-асоційованих інфекційних уражень головного мозку	228
7.2 Прогностичне значення визначення основного білка мієліну при ВІЛ-асоційованих інфекційних ураженнях головного мозку.....	234

7.3 Прогностичне значення визначення інтерферону- γ в спинномозковій рідині при ВІЛ-асоційованих інфекційних ураженнях головного мозку.....	243
7.4 Прогностичне значення поліморфізму DRB1-локусу головного комплексу гістосумісності людини II класу в розвитку ВІЛ-асоційованих інфекційних уражень головного мозку	248
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	254
ВИСНОВКИ	282
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	287
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	289
ДОДАТКИ	344

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АРТ	- антиретровірусна терапія
ВІЛ	- вірус імунодефіциту людини
ВН	- вірусне навантаження
ВПГ1,2	- вірус простого герпесу 1,2 типа
ДНК	- дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕБВ	- вірус Епштейна-Барр
ЗСВІС	- запальний синдром відновлення імунної системи
ІФА	- імуноферментний аналіз
ІФН- γ	- інтерферон- γ
ЛВІН	- людина, яка вживає ін'єкційно наркотики
ЛЖВ	- людина, яка живе з ВІЛ
МБТ	- мікобактерії туберкульозу
ОБМ	- основний білок мієліну
ОІ	- опортуністичні інфекції
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
ПМЛ	- прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія
РНК	- рибонуклеїнова кислота
СМР	- спинномозкова рідина
СНІД	- синдром набутого імунодефіциту
ТБ	- туберкульоз
ТЛ	- Т-лімфоцити
ТМП-СМК	- триметоприм/сульфаметоксазол
ЦМВ	- цитомегаловірус
ЦНС	- центральна нервова система
ШОЕ	- швидкість осідання еритроцитів
АВС	- абакавір
AZT	- зидовудин

CD4+ТЛ	- CD4+ Т-лімфоцити (Т-лімфоцити хелпери)
CPE	- CNS Penetration-Effectiveness score (індекс проникнення в ЦНС)
DTG	- долутегравір
FTC	- емтрицитабін
LPV/r	- лопінавір/ ритонавір
MHC	- головний комплекс гистосумісності
MMSE	- Mini–Mental State Examination (коротка шкала оцінки психічного статусу)
NVP	- невірапін
TDF	- тенофовір
UNAIDS	- Об'єднана програма Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІД
β2-МГ	- β2-мікроглобулін
ЗТС	- ламівудин

ВСТУП

Актуальність теми.

Проблема ВІЛ-інфекції/ СНІДу є найактуальнішою в світовій сучасній медицині, що пов'язано із високим рівнем захворюваності та смертності. За оцінками об'єднаної програми Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІД (UNAIDS) у світі більш ніж 37 мільйонів людей живуть із ВІЛ, кількість нових випадків за рік сягає 2 мільйонів, та близько 1 мільйону людей вмирає від хвороб, пов'язаних зі СНІД. Всього, з початку епідемії кількість осіб, які були інфіковані ВІЛ, перевищила 77 мільйонів [405]. Згідно даних офіційної статистики Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України, на початок 2018 року в країні зареєстровано 141371 ВІЛ-інфікованих громадян, з яких більше третини це хворі на СНІД [24]. Головні епідемічні показники з ВІЛ-інфекції та СНІДу в Україні є одними з найгірших у Європі, а у Дніпропетровській області показники захворюваності та смертності, пов'язаної зі СНІД значно вище, ніж в більшості інших областей країни [23, 24], що потребує особливої уваги до цього питання.

Значущими є соціальні сторони проблеми: висока інвалідизація, значне погіршення якості життя, суттєві економічні збитки внаслідок залучення в епідемічний процес великої кількості осіб працездатного віку [17, 23, 69, 78, 403]. Ускладнює ситуацію пізнє встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції. За результатами поглиблених досліджень в Україні про свій ВІЛ-позитивний статус знає не більше половини інфікованих осіб [2,70] і саме ця категорія, за словами академіка М. А. Андрейчина, є «неконтрольованим резервуаром інфекції» та «становить потенційну загрозу для населення України» [2]. Серед тих, хто перебуває на диспансерному обліку, значною залишається кількість осіб неохоплених імунологічними обстеженнями, що сприяє прогресуванню імуносупресії з розвитком небезпечних для життя захворювань [2, 7, 15, 131]. Роботи, присвячені ВІЛ/СНІДу в нашій країні, підкреслюють необхідність удосконалення системи епідеміологічного нагляду з урахуванням всіх

характеристик ВІЛ-інфекції/СНІДу [20, 34, 37, 133]. Рекомендації щодо протидії ВІЛ/СНІД закликають залучати більшу кількість осіб до дослідження та підвищувати рівень медичної та соціальної допомоги [15, 17].

Дослідження свідчать, що у 40-70 % людей, які живуть із ВІЛ (ЛЖВ), розвиваються з часом захворювання центральної нервової системи [154, 195, 252, 412], призводячи до важких наслідків та значно збільшуючи ризик летальності. Переважна більшість таких хворих потребує невідкладної госпіталізації, а серед госпіталізованих пацієнтів спеціалізованих інфекційних відділень їх питома вага складає близько 20 % [83].

Проте, офіційна статистика відносно ВІЛ-асоційованих уражень нервової системи не ведеться та, відповідно, не вивчена структура цих захворювань, особливості їх розповсюдженості залежно від рівня епідемії ВІЛ-інфекції. Ті дані, які існують, свідчать про суттєві відмінності структури опортуністичних нейроінфекцій в різних країнах і регіонах світу [16, 22, 27, 82, 158, 318, 360] залежно від економічного рівня та показника поширення ВІЛ-інфекції.

Одна з проблем, пов'язаних із ВІЛ-асоційованими неврологічними захворюваннями, полягає в несвоєчасному виявленні ВІЛ статусу. Значний відсоток таких пацієнтів первинно потрапляє у неврологічні відділення, де стан хворих часто недооцінюється з точки зору прогресування імуносупресії та як наслідок, затримується початок антиретровірусного лікування. За досвідом спостережень С. К. Євтушенко та співавторів, означена категорія пацієнтів все частіше звертається до неврологів та госпіталізується в неврологічні відділення стаціонарів з діагнозами «дисциркуляторна енцефалопатія, полінейропатія неуточненого генезу, інсульт, синдром розсіяного енцефаломієліту», тощо [30, 31]. Ця тенденція спостерігається по сей день і призводить до помилок в діагностиці та лікуванні тому потребує поглибленого вирішення проблеми.

Дослідження, які існують, демонструють можливий зв'язок демографічних факторів з розвитком та перебігом ВІЛ-інфекції та ВІЛ-асоційованих захворювань нервової системи [261, 172, 103] але є достатньо суперечливими, зокрема, відносно гендерного впливу. Так М. L. Carvour et al. (2015) [171]

показали, що гірший прогноз щодо ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС мають жінки, у той же час, раніше I. Jarrin et al. (2008) [261] визначили у жінок менший ризик прогресії ВІЛ-інфекції та розвитку СНІД. М. Д. Чемич та співавт. [103] (2016) припустили залежність перебігу ВІЛ-інфекції від шляху передачі збудника та, показали більшу частоту органічних уражень ЦНС при інфікуванні статевим шляхом.

Як вагомий фактор впливу на структуру, розвиток та прогноз ВІЛ-інфекції та ВІЛ-асоційованих захворювань центральної нервової системи розглядається вік пацієнта. Останнім часом, завдяки АРТ збільшилась тривалість життя осіб з ВІЛ-інфекцією, які старші за 50 років. Більшість робіт свідчить про особливості захворювань ЦНС у ЛЖВ саме цієї вікової категорії [142, 235, 376, 424]. Доцільність детальних досліджень пацієнтів старше 50 років, як окремої групи, обумовлена також щорічним зростанням кількості ВІЛ-позитивних осіб старшого віку, частка яких в Україні та Європі складає більше 10 %, а у США - 25 % [359, 405]. В цій віковій групі має місце широкий спектр захворювань, не пов'язаних зі СНІД, та зміни з боку нервової системи є більш поширеними, ніж серед молодшої вікової групи, у той же час, вплив на організм самого вірусу і антиретровірусного лікування в осіб старше 50 років залишається дуже сильним [424]. Особливості структури та імунопатогенезу неврологічних захворювань у ВІЛ-інфікованих осіб старше 50 років обумовлюють необхідність вивчення нейропатологічних та клінічних кореляцій, які можуть мати вирішальне значення для розуміння довготривалої інфекції [142].

Ураження нервової системи у ЛЖВ представлені різноманітною патологією, яка включає первинні ВІЛ-асоційовані нейрокогнітивні розлади, широкий спектр опортуністичних інфекцій та злоякісних новоутворень, пов'язаних з онкогенними вірусами, церебральні васкулярні порушення [4, 154, 160, 252, 313, 335].

Вважається, що, навіть, при широкому використанні антиретровірусної терапії, ВІЛ-асоційовані нейрокогнітивні розлади залишаються серед найпоширеніших захворювань, але з переважанням безсимптомних та легких

нейрокогнітивних розладів. За думкою J.C. McArthur et al. [313], існує терапевтичний розрив між лікувальним ефектом антиретровірусних схем та нормалізацією неврологічної функції. Припускається, що стійка імунна активація може відігравати важливу роль в індукції ВІЛ-асоційованих нейрокогнітивних розладів і пояснювати неповну неврологічну відповідь на високоактивну АРТ.

Опортуністичні інфекції ЦНС на сьогоднішній день є одним з головних факторів ризику смертності хворих зі СНІД [16, 160, 394]. Причини високої кількості інфекційних уражень нервової системи загальні з причинами розвитку інших захворювань, індикаторних для 3-4 клінічних стадій ВІЛ, а саме: пізнє виявлення ВІЛ, відсутність моніторингу імунологічного статусу й, відповідно, затримка з призначенням антиретровірусної терапії та профілактики опортуністичних інфекцій, зниження прихильності до терапії через погіршення стану пацієнтів при глибокій імуносупресії [2, 70, 154, 412]. Вважається, що розвиток та прогресування більшості опортуністичних інфекцій, зокрема тих, що вражають ЦНС, часто може бути попередженим у разі їх точної та своєчасної діагностики. Тому детальний аналіз всіх характеристик інфекційних уражень ЦНС та їх наслідків, вивчення механізмів нейропатогенезу, пошук ефективних предикторів та розробка алгоритмів діагностування та прогнозування цієї патології можуть виявитись надзвичайно корисними для подальшого удосконалення профілактичних та лікувальних заходів.

Особливо актуальним питання опортуністичних інфекцій є в тих країнах, які розвиваються та в тих, які мають перехідну економіку. В цих країнах значний рівень туберкульозного, грибкового та токсоплазмозного уражень головного мозку обумовлює високу смертність ЛЖВ [80, 96, 149, 318], тому проблема означених інфекцій потребує всебічного вивчення з метою своєчасної інтервенції профілактичних заходів.

Вважається, що структура ВІЛ-асоційованих захворювань залежить від поширеності ВІЛ. Тісно пов'язана з ВІЛ-інфекцією епідеміологія туберкульозу. Доведено, що ко-інфекція ВІЛ з мікобактеріями туберкульозу має синергічну

дію: розповсюдження одної сприяє прогресуванню іншої. Поєднання цих інфекцій призводить до труднощів діагностики та невдачі лікування, значно збільшує ризик летального наслідку [80, 88, 175, 194]. Дані досліджень свідчать, що приблизно 30 % ВІЛ-інфікованих у світі, мають ко-інфекцію з *M. tuberculosis*, частіше латентну [262, 368, 429], маніфестація якої не виключена на тлі прийому АРТ, як запальний синдром відновлення імунної системи [175, 263, 414]. Такий значний відсоток пацієнтів з туберкульозом серед ВІЛ-інфікованих осіб та складність діагностики цього захворювання призводить до частої госпіталізації і достатньо тривалого перебування пацієнтів з туберкульозом, особливо екстрапульмонарним, у інфекційних відділеннях. Це обумовлює необхідність розширення діагностичних можливостей для своєчасного визначення туберкульозу та надання пацієнтам спеціалізованої фтизіатричної допомоги.

Патологічна дія вірусу імунодефіциту людини спрямована як на клітини імунної системи, зокрема, CD4+ Т-лімфоцити, так і на нервову систему, але при цьому дискутується прямий або опосередкований шлях його впливу. Відомо, що ВІЛ знаходиться у ЦНС, починаючи з первинної віремії та протягом всієї інфекції. Автори досліджень [160, 280, 408] вказують, що ВІЛ швидко потрапляє до мозку після первинного інфікування через інфіковані моноцити та лімфоцити, які перетинають гематоенцефалічний бар'єр, а нейрони, не інфіковані ВІЛ, можуть бути пошкоджені через непрямі механізми, включаючи вірусні протеїни і нейротоксини, які утворюються в ЦНС внаслідок імунної відповіді. В медичній літературі [40, 42, 101] наводяться патологічні зміни, що відбуваються в тканині мозку при ураженнях, зумовлених ВІЛ та опортуністичних нейроінфекціях але недостатньо вивчені морфологічні характеристики, які б змогли пояснити спільність клінічних проявів при різних за етіологією захворюваннях ЦНС, що часто спостерігаються в клінічній медицині.

Розуміння ранніх змін функцій мозку після інфікування може бути корисним для вибору терапії. Так, при лікуванні пацієнтів з ВІЛ-асоційованими неврологічними ураженнями, на сьогодні визнається необхідність оцінки ступеня проникнення препаратів АРТ через гематоенцефалічний бар'єр

(ГЕБ) [287]. Визначена залежність результатів лікування від індексу ефективності проникнення препаратів АРТ в ЦНС (CNS penetration-effectiveness (CPE) index) [352], що є особливо важливим при лікуванні пацієнтів з ВІЛ-асоційованою деменцією. Доведено, що схеми АРТ, які включають препарати з високими показниками CPE, корелюють з більш ефективним пригніченням реплікації вірусу. Водночас, С. М. Marra et al. (2009) вказують, що деякі з цих препаратів мають нейротоксичну дію [306]. Різні можливості та негативний вплив на ЦНС призначених схем АРТ потребують уточнення та комплексної оцінки разом з іншими можливими факторами впливу.

Також при використанні АРТ існує ризик розвитку запального синдрому відновлення імунної системи (ЗСВІС), який за різними даними виникає у 20-40% пацієнтів в перші місяці від початку лікування та часто має прояви інфекційних захворювань нервової системи [263, 314, 414].

Проблеми нейро-СНІДу включають наслідки постійної персистенції вірусу, тривалі запальні реакції, можливу токсичність призначаємих препаратів, взаємодію між старінням і нейродегенерацією внаслідок ВІЛ-інфекції та можливу комбінацію цих факторів [77, 135, 158, 160]. Саме тому, велика увага науковців приділяється пошуку маркерів нейропатогенезу ВІЛ та предикторів розвитку і прогресування ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС.

Визначено, що рівень ВІЛ РНК у спинномозковій рідині (СМР) не завжди відповідає її рівню в плазмі [165, 180]. Результати досліджень доводять, що наявність РНК ВІЛ у СМР може визначатись, незважаючи на пригнічення в плазмі, у близько 10 % осіб, що отримують АРТ [383]. Це обумовлює необхідність кількісного аналізу ВІЛ РНК у СМР пацієнтів з ВІЛ та вивчення маркерних можливостей вірусного навантаження у СМР відносно прогнозування перебігу захворювань головного мозку у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Аналіз факторів ризику, своєчасна оцінка та адекватне лікування є необхідними складовими менеджменту ВІЛ-асоційованих уражень нервової системи. Більшість існуючих рекомендацій зорієнтовані на обсерваційні дослідження ВІЛ-асоційованих захворювань та не передбачають дослідження

біохімічних складових, морфологічного субстрату і індивідуальних особливостей. Таким чином, залишається велика площа дослідницьких потреб.

Існуючі на сьогоднішній день тести не в повній мірі дозволяють визначати активність і генез патологічного процесу та прогнозувати розвиток і перебіг ВІЛ-асоційованих уражень головного мозку. Крім того, використання деяких запропонованих сучасних методів досліджень через їх високу вартість сьогодні є обмеженим в країнах з низькими ресурсними можливостями та водночас, найбільш неблагополучних в епідемічному аспекті ВІЛ-інфекції, що вимагає пошуку більш доступних маркерів захворювань ЦНС [320].

Відомо, що імунна активація в мозку відбувається за участю посередників, які виробляються мікроглією [422] та індукують продукцію цитокінів, у тому числі інтерферону- γ (ІФН- γ) [267]. Актуальним є визначення діагностичних можливостей ІФН- γ відносно туберкульозу (ТБ) [218, 390, 336]. Маркером імунної активації при ВІЛ-інфекції може бути рівень β 2-мікроглобуліну (β 2-МГ), підвищення якого пов'язують із прогресуванням ВІЛ та ризиком смерті [241]. Інформативність змін вмісту цього білка в СМР при ВІЛ-асоційованій деменції [3, 171] 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 [420], доцільним може бути визначення рівня основного білка мієліну (ОБМ) як важливого маркера деструктивних процесів у головному мозку [418, 420]. 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 [271, 345]. Роль системи HLA у сприятливості до розвитку ВІЛ та маніфестації опортуністичних інфекцій підтверджено існуючими роботами [271, 290]. Однак,

бракує даних про вплив означених факторів на ризик виникнення ВІЛ-асоційованих неврологічних уражень. Не виключено, що домінуючий вплив, як на прогресування ВІЛ, так і, відповідно, на розвиток захворювань ЦНС, мають генетичні профілі, зокрема варіанти поліморфізму локусів HLA DRB1.

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 0117 U 004785. Дисертант був співвиконавцем роботи і відповідав за розділ, присвячений вивченню опортуністичних захворювань при ВІЛ-інфекції.

Мета дослідження: удосконалити ранню діагностику, 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.

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 захворювань головного мозку, компоненти спинномозкової рідини та крові, предиктори розвитку неврологічних захворювань, поліморфізм локусів гену HLA DRB1, результати антиретровірусної терапії.

Методи дослідження:

епідеміологічні, загальноклінічні, біохімічні, молекулярно-біологічні, серологічні (імуноферментний аналіз), нейровізуалізація (магнітно-резонансна томографія (МРТ) або комп'ютерна томографія (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 у 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 %) й 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 ($r_s=+0,29$) та DRB1*07 ($r_s=+0,27$), а швидкого розвитку ВІЛ-інфекції – з варіантом DRB1*15 ($r_s=-0,28$).

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 – $r_s=+0,23$.

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 β 2-МГ, ІФН- γ та ОБМ у плазмі крові та СМР у розвитку і перебігу захворювання, що підтверджується зростанням вмісту β 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 втілені 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 організовувала 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); IX 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); III 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).

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ І ЛІКУВАННЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ ТА ВІЛ- АСОЦІЙОВАНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції у світі та заходи протидії епідемії

Питання протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу є одним із найбільш актуальних у сфері охорони здоров'я в Україні і в світі. За даними UNAIDS / BOOЗ [405] у 2017 році, кількість людей, які живуть з ВІЛ склала 36,9 млн. осіб, що на 14% більше ніж у 2010 році (33,3 млн. осіб). Переважна кількість випадків ВІЛ-інфекції – 25,7 млн. осіб (близько 70 %) припадає на Африканські країни. Кількість ЛЖВ у Європі сягає 2,3 млн. осіб (6,2 %). Серед дорослих ВІЛ-інфікованих (35,1 млн. осіб) у світі більше половини складають жінки – 18,2 млн. осіб проти 16,8 млн. чоловіків. Про певні позитивні результати у боротьбі із ВІЛ-інфекцією в світі в останні роки свідчить зменшення кількості щорічних нових випадків зараження 2017 році на 36 % порівняно з 2000 роком та на 17 % порівняно з 2010 роком, також суттєво зріс рівень охоплення ЛЖВ антиретровірусною терапією: якщо у 2000 році цей показник дорівнював 611 тис. (2 %), на кінець 2010 році він склав 8,0 млн. осіб (25 %), то у 2017 році кількість людей, які отримували АРТ склала 21,7 млн. осіб (близько 60 % всіх ЛЖВ), що закономірно призвело до зниження смертності від хвороб, зумовлених ВІЛ: у 2017 році цей показник склав 900 тис. та був на 34 % та на 38 % нижчим порівняно з 2010 та 2000 роками. Водночас, аналіз статистичних даних UNAIDS/BOOЗ доводить суттєву різницю в динаміці щорічних нових випадків ВІЛ та смертності від ВІЛ інфекції у різних регіонах світу. Якщо в Африканському регіоні, Америці та Південно-Східній Азії у 2017 році порівняно з 2000 роком число нових випадків ВІЛ-інфекції знизилось відповідно на 24 %, 5 % та 27 %, а смертність на 35 %, 20 % та 40 % то в Європейському регіоні,

переважно за рахунок країн Східної Європи, визначена зворотна тенденція: на 20 % зросла кількість щорічно реєстрованих нових випадків ВІЛ, а тенденція до зниження смертності значно більш повільна – зниження тільки на 5 % порівняно з показником 2000 року. Найбільш негативна динаміка визначена у країнах Східного Середземномор'я, де кількість нових випадків за аналогічний період зросла на 27 %, а кількість смертей від ВІЛ-інфекції - на 59 %. Відносний показник нових випадків ВІЛ, за даними UNAIDS/BOO3, у 2017 році був самим високим в Африканському регіоні – 131 на 100 тис. неінфікованого ВІЛ населення, а в Європі та Америці – відповідно, 18 та 16 на 100 тис неінфікованого ВІЛ населення. Велика кількість випадків СНІД на Сході Європи говорить про серйозність проблеми, пов'язану з пізньою діагностикою ВІЛ, затримкою початку лікування та з низьким охопленням АРТ [215].

У 2014 році була прийнята стратегія (Fast Track) об'єднаної програми Організації Об'єднаних Націй (ООН) [402] по прискоренню дій у відповідь на ВІЛ/СНІД, яка запропонувала країнам, в число яких увійшла Україна, нові цільові показники прогресу в припиненні глобальної пандемії ВІЛ-інфекції після 2015 року: 90-90-90 - до 2020 року та 95-95-95 до 2030 року. Цілі ЮНЕЙДС/ВООЗ 90-90-90 означають, що до 2020 року у більш ніж 73 % всіх пацієнтів, які живуть з ВІЛ, повинно бути високе пригнічення реплікації вірусу (<50 коп/мл), що істотно зменшить вірогідність трансмісії ВІЛ. Вважається, якщо 90/95 % ЛЖВ, будуть знати про свій ВІЛ-позитивний статус, і, якщо 90/95 % людей, які знають про свій ВІЛ-позитивний статус, будуть отримувати АРТ, то у 90/95 % з цих людей рівень вірусного навантаження ВІЛ буде невизначеним. А. Raymond (2014) [348] в епідеміологічному дослідженні на початку прийняття стратегії, визначає наявність великих розбіжностей означених показників серед 7 країн Європи та США. Так, відсоток інфікованих людей, у яких не виявлялась РНК ВІЛ, становив від 20 % у Грузії та 25 % у США до 59 % у Данії [348]. Першою країною Європи, яка досягла поставленої мети 90-90-90 стала Швеція [229]. За рахунок значного збільшення охоплення АРТ в останні 2 роки, за даними UNAIDS, на початок 2018 року 75 % ВІЛ- інфікованих осіб у світі знають

про свій ВІЛ-статус; 79 % людей з тих, хто знав про свій ВІЛ-позитивний статус, отримали лікування ВІЛ-інфекції; 81 % людей з тих, хто отримали АРТ досягли невизначуваного рівня вірусного навантаження ВІЛ [402]. Вже досягли цілей «90-90-90» сім країн в світі – Ботсвана, Камбоджа, Данія, Ісландія, Сінгапур, Швеція, Велика Британія та Північна Ірландія. Близькі до досягнення цих цілей ще 11 країн – Австралія, Бельгія, Франція, Німеччина, Італія, Кувейт, Люксембург, Нідерланди, Іспанія, Свазіленд та Швейцарія [404]. Переважна більшість - це країни Європи. У той же час, стрімке зростання нових діагностованих випадків ВІЛ-інфекції робить Європейський регіон в цілому епідеміологічно неблагополучним, переважно, за рахунок негативної тенденції у східних країнах, включаючи Україну. Так, за даними офіційної статистики [215], у 2016 р. 79 % нових випадків ВІЛ-інфекції було зареєстровано на Сході Європи (22,1 на 100 тис. населення), 17 % –на Заході (6,2 на 100 тис. населення), 4 % – у Центрі (2,9 на 100 тис. населення). За думкою експертів ВООЗ, за рахунок неуточнених даних по Росії, Узбекистану та Туркменістану, які не надають дані до UNAIDS / ВООЗ, кількість нових випадків у Східній Європі може сягати 50,2 на 100 тис., збільшуючи реальний загальний Європейський показник з 7,7 до 18,2 на 100 тис населення. Вважається, що нові діагностовані випадки ВІЛ-інфекції в двох країнах – Росії та Україні – складають 73 % від цього показника у Європі та 92 % від нових випадків, виявлених у Східній частині Європи. Регіонами з самим високим показником у Східній Європі (> 20,0 на 100000 населення) крім Росії (70,6) та України (33,7) на початок 2017 року, є також Білорусь (25,2) і Молдова (20,5), а з самим низьким (<2,0) - Боснія та Герцеговина (0,6), Республіка Македонія (1,4) та в Словаччина (1,6). Відносна кількість ВІЛ позитивних осіб віком 15-24 роки в країнах Східної Європи менша, ніж в Західної та в 2 рази менша, ніж у країнах Центральної Європи. Кількість осіб старше 50 років, практично, однакова з Центром але у 1,5 рази менше, ніж на Заході Європи.

Критичною у демографічному аспекті в Східноєвропейських країнах є значна кількість ВІЛ-інфікованих жінок. Це обумовлено шляхом трансмісії: в Західній Європі переважає трансмісія, пов'язана із сексом між чоловіками:

41,3 %, то у Східній Європі - ця частка дорівнює 3,7 %. В країнах Східної Європи залишається високим показник трансмісії ВІЛ через ін'єкції наркотиків - 25,2 %, що, у 9-10 разів вище, ніж показник в Західній та Центральній Європі. Звертає на себе увагу суттєва різниця показника невідомого шляху передачі на Заході, в Центрі та на Сході Європи – відповідно, 22,1; 39,7; 3,8, що може бути результатом помилкового віднесення у разі сумнівного (невідомого) шляху до інших категорій трансмісії в країнах з високим рівнем захворюваності на ВІЛ. Виявлення ВІЛ-інфекції у більш ніж половини пацієнтів в Європі є пізнім: при кількості CD4+Т-лімфоцитів (ТЛ) < 350 кл/мкл, у 30 % з них - рівень імуносупресії нижче 200 кл/мкл. Найбільш пізно ВІЛ виявляється серед людей, які вживають наркотики ін'єкційно (ЛВІН), серед інфікованих гетеросексуальним шляхом та осіб старше 50 років. ВООЗ звертає увагу на необхідності вирішення проблеми своєчасного тестування, самотестування та повідомлення партнерів, що обмежено або взагалі відсутньо в деяких Європейських країнах [214].

Згідно з керівництвами ВООЗ [427, 428] та рекомендаціями Європейського клінічного товариства зі СНІД, розпочинати АРТ у всіх ЛЖВ слід незалежно від кількості CD4+ТЛ, що базується на доказах того, що рано розпочате лікування крім позитивного впливу на стан здоров'я попереджає передачу ВІЛ [430]. Але частина країн на початок 2017 року не мала можливостей для виконання цих рекомендацій [214], що впливає на результати виконання цільової програми.

Ситуація з ВІЛ інфекцією в Україні - одна з найгірших у Європі [216]. За даними центру громадського здоров'я МОЗ [24] на початок 2018 р. на обліку перебувало 141371 ВІЛ-позитивних громадян України (333,3 на 100 тис. населення), у тому числі, більше третини це хворі на СНІД (103,3 на 100 тис. населення). Рівень поширеності ВІЛ серед осіб 15 років і старше складає 0,63 %. Зберігається негативна тенденція до пізнього виявлення ВІЛ, який діагностується у більш ніж половини осіб в 3-й та 4-й клінічних стадіях [2, 24, 70, 71]. При цьому початковий рівень CD4+ТЛ<200 кл/мкл мають близько 37 % пацієнтів. Вважається, що приблизно половина ВІЛ-інфікованих осіб не знають

про свій статус що є дуже небезпечним з епідеміологічної точки зору [2, 24, 70, 71]. Значну проблему для країни являє те, що більше 80 % випадків ВІЛ-інфекції вперше реєструється серед осіб працездатного віку - 25-49 років. У той же час, значно знизилась кількість осіб 15-24 років. Відповідно, чисельність вікової категорії старше 50 років перевищила 13%, що потребує підвищення уваги до цієї категорії осіб. Значне переважання статевого шляху передачі інфекції - 74 % проти 26 % серед людей, які вживають ін'єкційно наркотики є тривожним індикатором зростання чисельності жінок в епідемічному процесі.

Серед досягнень країни у здійсненні глобальних заходів у відповідь на СНІД майже двократне збільшення за рік кількості ЛЖВ з невизначуваним рівнем вірусного навантаження [24]. Згідно Fast Track стратегії [402], відносно другого показника «90», в Україні на початок 2018 року 40,3 % ЛЖВ отримували АРТ, що склало 49,7 % від цільового показника. Кількість ЛЖВ, які отримували АРТ протягом 6 місяців і більше та досягли невизначального рівня ВН ВІЛ (ВН ВІЛ < 40 РНК копій/мл), станом на 01.01.2018 р. склала 35,9 % від всієї оціночної кількості ЛЖВ та 49,2 % відносно третього цільового показника «90». Це 89,2 % від тих, хто отримує АРТ [24]. Таким чином, епідеміологічна ситуація з ВІЛ-інфекцією в Україні залишається складною та вимагає всебічного вивчення цієї проблеми.

1.2 Епідеміологічна характеристика СНІД-індикаторних захворювань в світі та в Україні

Тенденції, щодо СНІД також мають суттєві відмінності залежно від регіонів [215, 405]. В Західній Європі продовжується стійке зниження кількості випадків СНІД, показник в Центрі практично не змінюється, проте, у країнах Східної Європи кількість нових випадків СНІД та смертей від хвороб, обумовлених СНІД зростає, що є наслідком пізньої діагностики інфекції, відтермінованого лікування та низького охоплення лікуванням і потребує невідкладного втручання. На початок 2017 року 75 % випадків СНІД були

діагностовані на Сході Європи: показник в країнах Східної Європи (без урахування Росії) склав 10 на 100 тис. населення, 20 % випадків СНІД з показником 0,7 на 100 тис було зареєстровано на Заході та тільки 6 % (0,4 на 100 тис) - у Центрі Європи. Найвищі показники серед країн Східної Європи визначались в Україні (20,8), Молдові (9,0), Грузії (6,8), Латвії (5,8), Вірменії (5,4), Білорусі (5,4). Як свідчать аналітичні матеріали [215], розповсюдженість опортуністичних інфекцій (ОІ) також має значні особливості залежно від регіону та поширеності ВІЛ/СНІД. Так, найбільш частими СНІД-індикаторними захворюваннями на Сході Європи на початок 2017 року були легеневий туберкульоз (16 %), синдром виснаження (13 %), екстрапульмонарний туберкульоз (10 %). Відсоток орофарингеального кандидозу в структурі СНІД-індикаторних захворювань склав 8,1 %, пневмоцистної пневмонії - 4,4 %, енцефалопатії – 2,6 %, повторної пневмонії – 1,8 %, церебрального токсоплазмозу – 1,4 %, На Заході Європи превалює пневмоцистна пневмонія (22 %), орофарингеальний кандидоз (12 %) та саркома Капоші (11 %), синдром виснаження (7,2 %), легеневий туберкульоз (5,7 %), екстрапульмонарний туберкульоз, церебральний токсоплазмоз та ЦМВ-захворювання (крім патології з боку печінки, селезінки та лімфатичних вузлів) (відповідно, 6,2 %, 6,3 %, 6.1 %), енцефалопатія (3,9 %), ПМЛ (1,9 %). Відзначається, що у деяких пацієнтів має місце поєднання ВІЛ-індикаторних захворювань. В Центральній Європі більшість випадків СНІД-індикаторних захворювань склали синдром виснаження (19,2 %), легеневий туберкульоз (14,2 %), пневмоцистна пневмонія (12,5 %), орофарингеальний кандидоз (10 %) та енцефалопатія (8,0 %). Рідше реєструвались повторна пневмонія (4,4 %), церебральний токсоплазмоз (4,0 %), саркома Капоші (3,8 %), екстрапульмонарний туберкульоз (3,1 %), CMV-захворювання (2,3 %).

За даними регіональних центрів профілактики та боротьби зі СНІДом [24] серед опортуністичних інфекцій (ОІ) в Україні у 2017 році найбільш розповсюдженим був орофарингеальний кандидоз (43,9 %) та бактеріальні інфекції (32,0 %), у тому числі, бактеріальні пневмонії (13,5 %), збільшилась

кількість церебральних захворювань, викликаних ВПГ та ВЗВ (по 4,3 %), випадків пневмоцистної пневмонії (4,2 %), системного кандидозу (2,68 %) та підвищилась частота токсоплазмозу - (4,6 %) всупереч збільшенню заходів з профілактики токсоплазмозу. Збільшилось охоплення профілактикою нетуберкульозної мікобактеріальної інфекції, а кількість охопленнь профілактикою пневмоцистної пневмонії ЛЖВ знизилась. Однак, в цілому, відсоток охоплення профілактикою ОІ залишається низьким, що є слідством того, що близько 50 % осіб з виявленим ВІЛ- статусом знаходяться поза межами медичного нагляду [70, 71]. Велика кількість випадків ко-інфекції ВІЛ - туберкульоз (близько 20 %), відображає рівень епідемії ВІЛ-інфекції в Україні [24]. Слід відзначити, що значний відсоток пацієнтів з наявністю хвороб, зумовлених СНІД але з невідомим ВІЛ статусом потрапляє в лікарні неінфекційного профілю [26, 30], що може впливати на дані, щодо структури опортуністичних захворювань.

Дніпропетровська область має один з найвищих рівнів захворюваності на ВІЛ-інфекцію в Україні - 110,5 на 100 тис. населення, займаючи 2 місце після Одеської (113,5 на 100 тис. населення), що обумовлює особливу актуальність проблеми ВІЛ/СНІДу в регіоні. За даними Центру з профілактики та боротьби зі СНІДом в Дніпропетровській області [23, 24] кількість випадків СНІД на початок 2017 року склала 67,3 на 100 тис. населення, що більш ніж втричі перевищує загальнодержавний показник. У 2017 р. в області на 1,7 % у порівнянні з 2016 роком зросла кількість пацієнтів, померлих від СНІД, що віддзеркалює критичну ситуацію з опортуністичними захворюваннями та їх наслідками в регіоні. Більшість пацієнтів області починають антиретровірусне лікування у стадії СНІДу, що закономірно призводить до прогресування хвороби з розвитком СНІД-індикаторних захворювань [127]. Часто питання опортуністичних інфекцій залишаються поза увагою, офіційна статистика стосовно більшості з них не ведеться, але їх розвиток в багатьох випадках має вирішальне значення серед причин погіршення якості життя, інвалідизації та смерті пацієнтів з ВІЛ. До зростання кількості опортуністичних захворювань призводить низький рівень

профілактики, в значній мірі, обумовлений пізнім зверненням. Сучасні особливості та негативні тенденції епідеміологічної ситуації з ВІЛ та СНІД в Україні та Дніпропетровській області потребують детального аналізу та вимагають розширення спектру наукових досліджень.

1.3 Ураження головного мозку, як СНІД-індикаторна патологія

Захворювання центральної нервової системи, які, за різними даними, з часом розвиваються, в 40 - 70 % випадків [154, 412], значно збільшують ризик смертності, призводять до інвалідизації та значно погіршують якість життя пацієнтів з ВІЛ.

Як відомо, моментом офіційного початку епідемії СНІД вважається червень 1981 р., коли в інформаційному бюлетені «Щотижневий звіт про захворюваність та смертність» у США був опублікований рапорт Центру контролю, в якому повідомлялось про випадки пневмоцистної пневмонії, спричиненої *Pneumocystis carinii* (нині відома як *Pneumocystis jirovecii*) у групі чоловіків, які мали секс з чоловіками (ЧСЧ) у Лос-Анджелесі [173]. Протягом найближчих 1,5 років серед цих осіб, були виявлені такі опортуністичні захворювання як саркома Капоші та генералізована лімфаденопатія. Означені захворювання увійшли в синдром набутого імунодефіциту, який був визнаний новою нозологічною формою [309]. Практично, в той же період часу, як важливу складову СНІД почали розглядати захворювання нервової системи. W. D. Snider et al. (1983) [379] проаналізували спектр захворювань центральної та периферичної нервової системи у 50 пацієнтів чоловіків зі СНІД серед яких були Гаїтянці, споживачі наркотиків внутрішньовенним шляхом та ЧСЧ, які мали ускладнення з боку центральної або/та периферичної нервової системи. Ускладнення ЦНС були розподілені авторми роботи на 4 групи: 1 - включала ураження головного мозку *Toxoplasma gondii* (більшість хворих в групі), прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) та менінгіти, викликані *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Mycobacterium avium*. До 2

групи увійшли 18 хворих з підгострим енцефалітом, як тоді припускали автори, пов'язаним із цитомегаловірусною інфекцією. До 3 групи були віднесені 4 пацієнти з лімфомами головного мозку та до 4 – пацієнти з судинними ускладненнями з боку нервової системи.

Вважається, що нейро- СНІД – це захворювання, які розвиваються за рахунок як інфекційних так і нейродегенеративних причин [30, 282]. ВІЛ-1 рано потрапляє в ЦНС і може спричинити постійну нейроінфекцію та запалення. Результати існуючих досліджень показують, що на ранній стадії інфікування, як правило, неврологічні симптоми відсутні але протягом цього періоду можуть визначатись зміни, які фіксуються при дослідженні СМР та магнітно-резонансній томографії ЦНС та [184, 316, 365].

1.3.1 Роль опортуністичних інфекцій в патології ЦНС у пацієнтів з ВІЛ

Опортуністичні інфекції (ОІ) є найбільш поширеними причинами неврологічних захворювань у людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ) [19, 160, 279, 394]. З доступом до АРТ частота опортуністичних хвороб, у тому числі неврологічних інфекцій, як у розвинених, так і в країнах, що розвиваються значно знизилась. Але, не зважаючи на наявність АРТ, у США та інших країнах з високим рівнем економіки, ОІ також займають провідне місце в структурі захворюваності та смертності у ВІЛ інфікованих осіб [16, 87, 108, 270, 394]. Серед причин цього визначають: високий рівень індивідуумів, які не знають про свій ВІЛ-статус та вперше звертаються за допомогою при симптомах опортуністичних інфекцій; відмову від прийому АРТ через психосоціальні або економічні чинники; достатньо велику кількість тих, хто приймає АРТ і не дотримується режиму лікування та через це або резистентність до препаратів має неадекватну вірусологічну та імунологічну відповідь [203, 340]. Значно підвищує ризик летальності коінфікованість нервової системи декількома інфекційними агентами [27, 45, 374].

Дані, що описують ризики захворюваності та виживання пацієнтів з патологією ЦНС у пацієнтів з ВІЛ, нечисленні. Дослідження, яке було проведено

во Франції ще на початку дев'яностих років показало, що 79 % пацієнтів з неврологічними симптомами мають кількість CD4+ ТЛ <150 клітин/ мм³ [208]. Визначено, що поточний вміст CD4 + ТЛ нижче 200 клітин/л і кількість РНК ВІЛ в плазмі вищий за 100 000 копій/мл можуть бути самостійними предикторами розвитку захворювань ЦНС. Старший вік пацієнтів, одночасну первинну діагностику СНІД та діагностику ПМЛ пов'язують з більш коротким виживанням [394, 149].

Розподіл ОІ серед ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань в різних країнах світу відрізняється [16, 149, 158, 259, 269, 318]. Дослідження збудників інфекційних захворювань методом ПЛР, що проводилось у КНР, визначило перевагу криптококової інфекції (63 %), цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції (22 %), туберкульозу (ТБ) (13 %) та токсоплазмозу (9 %), а серед головних факторів, пов'язаних з летальністю в цьому дослідженні, відзначена коінфекція ЦНС, яка у 7 з 10 випадків була представлена поєднанням криптококу та ЦМВ. Серед клінічних факторів ризику автори визначили: наявність судом, порушення свідомості, підвищення внутрішньочерепного тиску [433]. Автори роботи визначають, що наявність ДНК ЦМВ у СМР не завжди доводить його патогенну дію, що підтверджують результати іншої роботи [224], яка демонструє, що за результатами аналізу серологічних досліджень, більше 90 % пацієнтів з ВІЛ-інфекцією мають антитіла проти ЦМВ IgG, але в більшості цих випадків клінічна маніфестація не спостерігається. Дослідження СМР [374], яке було проведено на півдні Африки у ВІЛ-позитивних пацієнтів з неврологічними симптомами, показало, наявність ДНК ЕБВ у 27,5 % пацієнтів, МБТ - 14,5 %, поліомавірус людини 2 (JC-вірус) -у 6,0 %, ЦМВ -у 6,0 %, варицелла-зостер вірус (ВЗВ) -у 3,9 %, ВПГ-1 -у 1,5 %, а ДНК ВПГ-2 і *Toxoplasma gondii* не було виявлено в жодному випадку. Мікроскопічні та бактеріологічні дослідження показали наявність криптококу у 19,5 % пацієнтів, пневмококу у 2,4 % і менінгококу у 0,6 %. Декілька збудників були виявлені у 36,0 % зразків СМР. 35,3 % пацієнтів померли під час госпіталізації. ЕБВ був найбільш поширеним інфекційним агентом ЦНС як при моно-, так і при коінфекції. Але, як і в випадках ЦМВ,

залишається актуальним питання: чи буває ЕБВ при коінфекції збудником захворювання ЦНС або його присутність є безсимптомною [374].

Основною ко-інфекцією та причиною смерті у хворих на СНІД в багатьох країнах світу де ВІЛ-інфекція набула масштабів епідемії є туберкульоз (ТБ) [1, 25, 88, 97, 98, 160, 225, 429]. Епідеміологія ТБ тісно пов'язана з ВІЛ-інфекцією. Більше мільйона всіх нових випадків захворювання на ТБ припадає на людей, які живуть з ВІЛ. У 2016 році ТБ був причиною 374 000 випадків смерті пацієнтів з ВІЛ [429]. Приблизно, 30 % ВІЛ-інфікованих в світі, мають ко-інфекцію, частіше латентну з МБТ [300, 368]. Відносний ризик ТБ у людей з ВІЛ у порівнянні з неінфікованими людьми тієї ж самої країни у 22 рази вище, та в 8-10 разів перевищує ризик, пов'язаний з такими факторами, як недостатнє харчування, цукровий діабет, куріння цигарок, зловживання алкоголем [231, 429].

В Україні на початок 2017 року ТБ був діагностований у 33,4 % пацієнтів зі СНІД [25]. За даними аналізу соціальної структури, в Україні близько 70 % пацієнтів з вперше виявленим захворюванням - представники соціально незахищеної частини населення.

До третини пацієнтів з ВІЛ мають нелегенеу локалізацію туберкульозних уражень [72, 230, 262]. В країнах з високим рівнем захворюваності на ВІЛ, якою на сьогоднішній день є Україна, ТБ займає одне з провідних місць також серед патології нервової системи [25, 104, 176, 230, 341]. Визначено, що ризик летальності значно більший при розвитку туберкульоза ЦНС ніж при легеневих формах цього захворювання [341]. Дослідження Т. В. Тлустової (2015) [96] доводить, що найнесприятливіший перебіг має туберкульозний менінгоенцефаліт, який розвивається на тлі протитуберкульозного лікування туберкульозу інших локалізацій.

Доступ до АРТ істотно знизив частоту ТБ [228, 231, 356]. У той же час, відомо, що МБТ, на відміну від інших патогенів, пов'язаних з ВІЛ/СНІД, можуть викликати захворювання на ранніх стадіях інфікування ВІЛ-1, навіть в осіб з нормальним показником CD4+ ТЛ. За даними дослідження Р. Sonnenberg та співавторів (2005) [381], ризик виникнення ТБ стає вдвічі більшим протягом року

після сероконверсії ВІЛ-інфекції. Існують спостереження деяких авторів, які доводять, що навіть у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, котрі результативно приймають АРТ, рівень захворюваності на туберкульоз вищий, ніж у ВІЛ-серонегативних осіб [363]. Автори роботи пов'язують це з наслідком функціональних дефектів CD4-T-клітинної відповіді на МБТ перед значною втратою T-клітин CD4+ та неможливістю повністю це виправити за допомогою ВААРТ.

За даними A.Chorian, S. V. Thomas (2011) [176], залучення ЦНС - одне з найбільш руйнівних клінічних проявів ТБ, яке відзначається в 5-10 % випадків позалегенових форм і становить приблизно 1 % всіх випадків ТБ. Доведено, що пацієнти, в яких виявлено культуру МБТ в СМР, мають значно вищий показник летальності серед хворих з ВІЛ [207]. За даними літератури, ВІЛ-інфекція є найпотужнішим відомим фактором ризику інфікування МБТ та прогресування хвороби і підвищує ризик латентної реактивації ТБ в 20 разів [187, 429]. Відомо, що МБТ та ВІЛ діють синергічно, прискорюючи зниження імунологічних функцій і призводять до швидкої смерті пацієнта у разі відсутності лікування [262]. Дані існуючих досліджень дозволили припустити, що спільна інфекція ТБ ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів пов'язана із значною інтрацеребральною вірусною реплікацією ВІЛ-1, тому кількість ВІЛ-1 у СМР вище, ніж у пацієнтів з іншими ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС [321]. У пацієнтів, які не мали МБТ, була більша концентрація ВІЛ РНК плазми в порівнянні з ВН в СМР. Результати досліджень також свідчать, що МБТ асоціюються з більш високим рівнем РНК ВІЛ-1 в СМР в порівнянні з іншими менінгітами. Ці дані узгоджуються з результатами досліджень, що свідчать про те, що реплікацію ВІЛ здатні підсилювати антигени і мікробні продукти ТБ [286]. Не виключна також можливість того, що посилена реплікація ВІЛ в ЦНС призводить до нової інфекції або реактивації туберкульозу. Припускається, що при ТБ менінгіті може бути більше клітин-мішеней для реплікації ВІЛ та, як слідство більш високого ВН ВІЛ РНК в ЦНС [286, 378].

Доведено, що для ТБ менінгітів у пацієнтів без імуносупресії, характерним є більш високе середнє число лімфоцитів, ніж у пацієнтів з серозними

менінгітами іншої етіології, що є результатом вираженого церебрального запалення при туберкульозі [41]. Дослідження свідчать також про значну частоту пацієнтів з низьким рівнем глюкози у СМР пацієнтів з ТБ менінгітом [43]. В той же час робота В. Е. Бондарь та співавт. (2011) демонструє можливість нормальної глікорахії у 15 % пацієнтів з ВІЛ та ТБ менінгітом [6]. що підтверджено дослідженням Глусової Т. В. (2015), яке свідчить про можливість незначного плеоцитозу або його відсутності при зростанні імуносупресії [96].

Діагностика ТБ менінгіту в ЦНС представляє особливу проблему в країнах з високим рівнем ко-інфекції ВІЛ/ТБ. Діагностичні тести на туберкульоз включають: мікроскопію мазка біологічного субстрату; культуральний метод, який вважається «сучасним еталонним стандартом» але, за думкою експертів ВООЗ [429], вимагає більш розвиненої лабораторної потужності і може тривати до 12 тижнів, щоб забезпечити результати. Крім того, визначено, що культуральне дослідження ТБ має низьку чутливість. Серологічні тести для діагностики туберкульозу також характеризуються дуже низькою чутливістю в осіб з імуносупресією [124]. Тести для визначення вивільнення інтерферону- γ , як наприклад, QuantiFERON-TB Gold, які призначені для оцінки клітинного імунного відповіді на стимуляцію пептидних антигенів - мікобактеріальних білків також вважаються можливими для допоміжного діагностування ТБ. Негативний результат, який може бути в чверті випадків не виключає активного захворювання [429]. В половині випадків позитивна проба Манту. Означені аналізи не використовуються в якості монометоду, а тільки у комплексі з вищезначеними специфічними методами, рекомендованими ВООЗ. На сьогодні єдиним рекомендованим швидким діагностичним тестом для виявлення наявності МТБ та чутливості до рифампіцину в даний час є тест Xpert MTB/RIF®, який є варіантом тестів на ампліфікацію нуклеїнових кислот (Nucleic acid test (NAAT)) [155, 174, 248]. Із 48 країн з великим рівнем захворюваності на туберкульоз, на початок 2016 року, 15 включили Xpert MTB/RIF як початковий діагностичний тест для всіх людей з ознаками і симптоми легеневого туберкульозу [90]. З 2013 року тест рекомендований для

використання у дітей та діагностики позалегеневого туберкульозу. Тест має набагато кращу точність, ніж мікроскопія.

МРТ доводить наявність фокусів в речовині головного мозку у близько 70 % пацієнтів зі СНІД та ТБ [150]. Гістологічна картина при туберкульозі визначається ступенем імунодефіциту. При прогресуванні імунодефіциту гранульоми можуть не виявлятися [5, 40, 42]. За даними літератури, типовими для ко-інфекції ВІЛ - туберкульозний менінгіт в морфологічній картині є численні васкуліти та тромбоваскуліти і зони демієлінізації [96].

Відомо, що розвиток та прогресування туберкульозу у пацієнтів зі СНІД може відбуватись також на тлі прийому АРТ, як прояв синдрому реконституції імунної системи [322, 414].

Діагноз та лікування ВІЛ-асоційованого ТБ ЦНС являє собою значні труднощі для клініцистів, пов'язані зі збільшенням ризику інших інфекцій ЦНС та злоякісних пухлин, атиповою характеристикою змін цереброспінальної рідини (особливо у пацієнтів з кількістю CD4+ ТЛ <50 клітин/мкл), лікарською взаємодією, термінами призначення АРТ, запальним синдромом реконституції імунної системи, підвищенням ризику негативних наслідків хвороби та високою вірогідністю розвитку множинної лікарської стійкості до протитуберкульозних препаратів [194, 322, 329, 414].

Враховуючи вищесказане, визначення епідеміологічних та лабораторних особливостей ВІЛ і мікобактеріальної ко-інфекції та, пов'язаних з ними ризиків, є необхідним для оптимального управління цими захворюваннями та зниження смертності.

Церебральний токсоплазмоз – одне з найбільш розповсюджених опортуністичних неврологічних захворювань у осіб зі СНІД в багатьох країнах світу [20, 264, 394, 411]. *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) – протозойна інфекція, яка викликає вогнищеві ураження головного мозку у пацієнтів з ВІЛ та часто призводить до летальності. У пацієнтів з імуносупресією *T. gondii* зазвичай викликає енцефаліт [18, 20, 425, 276].

Захворюваність токсоплазмозом залежить від країни та поширеності інфікування *T. gondii* у загальній популяції [20, 200, 264, 268, 411, 433]. За даними дослідження, в США церебральний токсоплазмоз розвивається у 3-10 % пацієнтів зі СНІД [264]. В Європі та Африці, де загальна серопревалентність вище, токсоплазмозний енцефаліт може розвиватись у 25-50 % пацієнтів зі СНІД. У дослідженні Yang, R. (2017) [433], яке проводилось у Китайській народній республіці, за результатами ПЛР, токсоплазма була тільки четвертою з найбільш поширених збудників при ураженнях ЦНС. Дослідження І. Г. Грижака (2017) [20] свідчить про зростання частоти церебрального токсоплазмозу в Україні. Автор вважає, що для спаду цієї опортуністичної інфекції необхідним є охоплення 90 % ВІЛ-інфікованих осіб антиретровірусною терапією. Як було з'ясовано, до початку АРТ токсоплазмозний менінгоенцефаліт розвивався приблизно у 33 % у пацієнтів з глибокою імуносупресією, серопозитивних до *T. gondii* та при відсутності профілактики цієї інфекції.

Дослідження, яке проводилось в Бразилії показало, що тільки половина пацієнтів з токсоплазмозом до маніфестації захворювання знали, що є ВІЛ-інфікованими та на момент діагностування токсоплазмозу 7 % отримували АРТ та 11 % - первинну профілактику токсоплазмозу [411]. Схожа ситуація описана в Індонезії, де також в більшості випадків токсоплазмозу пацієнти не знали про ВІЛ-статус, близько 6 % отримували АРТ та, відповідно, мали дуже низький середній показник CD4 - 22 клітини / мкл. Авторами визначена більш висока смертність пацієнтів, у яких виявлена ДНК *T. gondii* в СМР [226]. Широке застосування АРТ з середини 1990-х років призвело до зниження смертності від ОІ, в тому числі, токсоплазмозу. Це особливо проявилось в країнах з більшими можливостями охоплення антиретровірусним лікуванням [413].

Відомо, що клітинно-опосередкований імунітет розвивається після гострого зараження *T. gondii*, а інфекція контролюється, але не ліквідується. У цій хронічній або прихованій фазі інфікування мікроорганізм зберігається в тканинах інфікованих індивідів, таких як мозок, скелетні м'язи та серце [330]. При ВІЛ-інфекції маніфестація захворювання найчастіше виникає внаслідок

реактивації латентної інфекції [3, 20, 239, 394]. Визначено значно більшу загрозу розвитку токсоплазмозного енцефаліту при хронічній токсоплазмозній інфекції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, ніж у результаті первинного інфікування серонегативних осіб [20, 296]. Розвиток цієї хвороби у серонегативних до *T. gondii* пацієнтів також не виключений, що пояснюють первинною інфекцією, неможливістю продукування антитіл у деяких індивідуумів або нечутливими тестами [342]. Відмінності в геномі видів *T. gondii* у рас і етносів, залежність від шляху передачі можуть також впливати на виникнення інфекції [274, 373]. Доведена можливість токсоплазми інфікувати різні клітини мозку, тому клінічні прояви церебрального токсоплазмозу неспецифічні та включають, як вогнищеві, так і невогнищеві прояви дисфункції ЦНС з різною гостротою та тривалістю клінічної маніфестації [196]. Вважається, що розвиток церебрального токсоплазмозу можливий у 10 - 50 % пацієнтів зі СНІД, які є серопозитивними до *T. gondii* та мають кількість CD4+ Т-лімфоцитів <100 клітин/ мм³ [296, 330], при цьому найбільший ризик захворювання спостерігається при CD4+ <50 клітин/ мм³ [270]. Однак, не виключені випадки токсоплазмозного енцефаліту при більшій кількості клітин CD4+ ТЛ [33, 296].

Як відомо, після потрапляння в організм, тахізоїти *T. gondii* поширюються по всьому організму, володіючи тропністю до тканин нервової системи і м'язів, призводять до виникнення некротичного фокусу, оточеного запаленням. У результаті тахізоїти перетворюються в тканинні кісти, що призводить до пожиттєвої інфекції [3]. Підтримка латентної хронічної інфекції здійснюється за допомогою клітинного імунітету, опосередкованого Т-клітинами, макрофагами та активністю цитокінів типу 1 (ІФН- γ та інтерлейкіну-12 (ІЛ-12)). Визначено, що відсутність секреції ІФН- γ здатна викликати реактивацію латентної *T. gondii* інфекції з ризиком розвитку важкого токсоплазмозного менінгоенцефаліту [153, 434]. Продукція ІФН- γ та інтерлейкіну (ІЛ)-12 стимулюється CD154 (цитокіном родини факторів некрозу пухлин, який здебільше локалізується на активованих Т-лімфоцитах), продукція останнього знижується при розвитку імуносупресії через виснаження Т-лімфоцитів CD4+ та, відповідно, порушується вироблення

ІФН- γ та ІЛ-12, цитотоксичних Т-лімфоцитів [387]. Досліджено, що *T. gondii* є потужним стимулом клітинно-опосередкованого імунітету і пов'язана із ІЛ-12, а індукція ІФН- γ відіграє суттєву роль в формуванні резистентності до паразиту. Дендритні клітини, нейтрофіли та макрофаги є важливими джерелами ІЛ-12 під час інфекції. Не виключно, що саме баланс запальної та протизапальної систем, обумовлений *T. gondii*, обумовлює тривалу хронічну інфекцію та при індукції прозапальної патології призведе до негативних наслідків [199, 200].

Токсоплазмоз у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією найчастіше має прояви енцефаліту, а також можливий розвиток крупних внутрішньочерепних кіст. Серед клінічних проявів церебральної форми автори досліджень визначають гострий початок, лихоманку, порушення чутливості та головний біль, церебелярні, субкортикальні та кортикальні порушення, які призводять до геміпарезів, хиткості ходи та дизартрії [296]. В більш сучасних дослідженнях автори [33, 83] вказують на зміни в клінічній картині токсоплазмозу в останні роки, визначаючи такі особливості, як: відсутність головного болю у 50 % хворих, генералізацію процесу в 9 % випадків та, у більш ніж половини хворих, комбінацію з іншими вторинними ураженнями. А. R. Ganiem et al. (2013) [226] вказують на клінічну схожість симптомів токсоплазмозу, криптококового менінгіту, та туберкульозу, однак визначають більшу частоту судомних нападів та, на відміну від криптококового або туберкульозного менінгоенцефалітів, значно менші зміни в СМР, зокрема, відсутність в більшості випадків плеоцитозу та нормоглікорахію. Останнім часом хронічну токсоплазмозну інфекцію пов'язують з поведінковими змінами. Вважається, що при церебральному токсоплазмозі можлива наявність таких нейропсихіатричних розладів як психоз, деменція, тривожність та розлади особливості [83, 250]. Дослідження свідчать, що *T. gondii* може бути фактором ризику розвитку шизофренії та депресивного синдрому навіть при латентній інфекції [435]. У своєму дослідженні А. R. Bharti та співавт. (2016) [152] довели, що латентна токсоплазмозна інфекція і більш високі рівні антитоксоплазмозного імуноглобуліну G пов'язані з погіршенням нейрокогнітивного стану у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Припускається, що

механізми розвитку нейропсихіатричних симптомів при *T. gondii*-інфекції можуть бути пов'язаними з ароматичними амінокислотними гідролазами, які впливають на синтез дофаміну і серотоніну та невиключна роль у цьому метаболізмі триптофану [250].

Автори однієї з робіт, присвячених токсоплазмозу, відзначають, що не існує патогномонічної клінічної або рентгенологічної ознаки виявлення церебрального токсоплазмозу [411]. А для диференційного діагнозу у хворих на СНІД з істотними ураженнями головного мозку повинні завжди розглядатись такі фактори, як «нейроепідеміологія» та ступінь імуносупресії. Диференціальний діагноз токсоплазмозних уражень головного мозку має географічні особливості. У розвинених країнах основний диференційний діагноз з мозковим токсоплазмозом - первинна лімфома ЦНС [304]. У країнах, з високим рівнем захворюваності на туберкульоз, фокальні форми церебрального ТБ (туберкуломи і, значно рідше, туберкульозний абсцес мозку) є основними альтернативними діагнозами [41, 400]. Первинна лімфома ЦНС, як правило, має кількість клітин CD4+ТЛ нижче 50 клітин/мл, церебральний токсоплазмоз часто нижче 100 клітин / мл, а церебральний туберкульоз звичайно нижче 200 клітин / мл [411]. З цих трьох етіологій церебральний туберкульоз найбільш вірогідний при кількості клітин CD4+ТЛ вище 200 клітин/мм³ [411]. Діагностика токсоплазмозу повинна бути комплексною та базуватись на клінічній картині, змінах радіологічного дослідження, молекулярно-біологічній діагностиці та серологічних тестах, а також на відповіді на терапію [3, 83, 350]. У випадку церебрального токсоплазмозу на емпіричне лікування відповідає переважна більшість пацієнтів, у яких через 7 днів поліпшуються клінічні та рентгенологічні особливості [3]. На КТ та МРТ зазвичай виявляються множинні вогнища з вираженим контрастуванням по периферії у вигляді кільця з локалізацією в базальних гангліях, межі білої і сірої речовини, набряк менш виражений, ніж при лімфомі [212]. Дослідження СМР, за даними літератури, не відрізняється від норми в 20–30 % випадків, лейкоцити знаходяться в діапазоні 0–40 кл/мл. Діагноз підтверджує наявність антигену токсоплазми або ДНК

збудника в СМР [3, 21, 41]. Відомо, що пацієнти з кількістю CD4+ Т-лімфоцитів <100 клітин/мкл, мають одночасно ризик токсоплазмозу та пневмоцистної пневмонії (*Pneumocystis jirovecii*) і повинні отримувати медикаментозну профілактику. Вважається, що кращім вибором для профілактики є триметоприм-сульфаметоксазол (ТМП-СМЗ) або атоваквон, що охоплює відразу дві опортуністичні інфекції та не потребує додаткових призначень [310]. Однак, пізня діагностика ВІЛ-інфекції та невизначений імунологічний статус в багатьох випадках унеможлиблює профілактичні втручання. Розвиток церебрального токсоплазмозу може спостерігатись внаслідок запального синдрому відновлення імунної системи, іноді, не зважаючи на профілактику та надзвичайно високу кількість лімфоцитів CD4+ТЛ, що ускладнює діагностику та лікування [163].

Епштейн-Барр вірусна інфекція (ЕБВ-інфекція) ЦНС зустрічається достатньо часто у пацієнтів з імуносупресією та є асоційованою з менінгоенцефалітами, іншими неврологічними синдромами та з первинною лімфомою ЦНС [432, 271, 307]. Частота виявлення ЕБВ в СМР серед всіх вірусних інфекцій ЦНС сягає 45 %. Дослідження, які були проведені в Замбії та Індії у пацієнтів з ВІЛ та неврологічною симптоматикою, свідчать про те, що в цих регіонах ЕБВ є найбільш поширеним інфекційним агентом, виявленим в СМР при моно- і при коінфекції [374] але при цьому вірогідною залишається можливість в деяких випадках безсимптомної присутності цієї інфекції. Епштейн-Барр вірус при імунодефіциті у СМР часто співіснує з іншими мікроорганізмами, як конфекція, але його патогенна роль в таких випадках також залишається неясною [307, 421]. В літературі наводяться дані, коли при наявності бактеріального менінгіту у 61 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів в СМР визначалась ДНК ЕБВ, з чим був пов'язаний підвищений ризик смерті пацієнтів [273]. Виявлення ДНК ЕБВ в СМР може бути пов'язаним з активацією вірусу в В-лімфоцитах. Зміна навантаження ДНК ЕБВ допомагає визначати патогенез ЕБВ інфекції та може бути маркером запалення, розвитку неопроцесу, або латентної інфекції [276]. Доведено, що ЕБВ викликає неходжкінські лімфоми, напряду трансформуючи інфіковані клітини [237]. Патогенез ЕБВ-асоційованих

лімфом у пацієнтів с ВИЧ-інфекцією є результатом узгодженої дії багатьох факторів, головними з яких є порушення імунного контролю, генетичні зміни та комбінований вплив вірусу Епштейна-Барр та ВІЛ [68, 166]. Результати роботи [307] свідчать про значне підвищення ризику розвитку лімфом при високому вірусному навантаженні ДНК ЕБВ в плазмі крові. К. Yanagisawa et al. (2013) доводять клінічну користь кількісного визначення ДНК ЕБВ в СМР для діагностики первинної лімфоми ЦНС [432].

Одними з найбільш поширених опортуністичних інфекцій ЦНС при ВІЛ-інфекції є мікози, серед яких *Cryptococcus spp.*, *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.* [308], які потребують вивчення через високий рівень захворюваності та смертності [347, 366]. Дослідження, засновані на аутопсії пацієнтів з імунодефіцитом, показують, що грибкова інфекція може бути виявлена в 9 % випадків аутопсії, при цьому головний мозок є органом, якій найбільш часто уражується грибами [407]. Види *Candida spp.* і *Aspergillus spp.* залишаються найбільш поширеними агентами нозокоміальних інвазивних грибкових інфекцій [351, 377]. Збільшення поширення кандидозної інфекції може бути зумовлене появою резистентних видів і набуттям резистентності у раніше сприйнятливих видів [13, 308]. Мікози ЦНС можуть бути поширені (криптококкоз, кокцидіодомікоз та ін.), вогнищеві (аспергільоз, зигомікоз та ін.) або мультифокальні (кандидоз) [49, 366]. Ураження головного мозку при грибковому енцефаліті характеризуються глибоким пошкодженням і слабкою регенерацією нейронів, що може бути причиною виражених клінічних проявів і високої смертності [396]. Клінічні прояви мікозів нервової системи в більшості випадків є неспецифічними, що ускладнює диференціальну діагностику та потребує використання спеціальних методів діагностики. В той же час імовірність діагнозу може бути підтвердженою поєднанням клінічної картини та результатів додаткових методів [308]. Дослідження О. Л. Панасюк та співавторів (2017) [81] показало залежність ініціальних клінічних проявів інвазивних мікозів від фонові патології, віку, проведених оперативних втручань і можливість клінічної картини вторинного гнійного менінгоенцефаліту чи гострого

порушення мозкового кровообігу. Автори роботи також виявили в більш ніж половині випадків у ВІЛ –інфікованих пацієнтів поєднання криптококового та туберкульозного менінгоенцефалітів. Клінічні варіанти грибкової інфекції ЦНС мають велику варіабельність, включаючи абсцеси, менінгіт або менінгоенцефаліт, вогнищеві прояви, ішемічний (часто) або геморагічний (нечасто) інсульт/васкуліт, запальний синдром відновлення імунної системи, прогресуючі мієлопатичні синдроми, арахноїдит. При дослідженні часто виявляють аневризми, субдуральні грибкові гранульоми, демієлінізацію, крововиливи та геморагічний некроз, васкуліти [13, 249].

За думкою авторів робіт, які вказують на низькі можливості ідентифікації збудників мікозів при використанні культурального методу, суттєво покращити прогноз для життя можливо при виявленні грибкових антигенів в СМР до появи клінічної маніфестації неврологічного захворювання та термінового запровадження профілактичної антифунгальної терапії [13, 49, 81, 319].

1.3.2. Роль ВІЛ-асоційованої деменції в патології головного мозку

Нейродегенеративні захворювання розвиваються за рахунок хронічної персистенції ВІЛ-1. Серед нейродегенеративних клінічних проявів визначають зниження концентрації уваги, психомоторної швидкості, пам'яті, здатності до навчання, обробки інформації та виконавчої функції. Також може спостерігатись моторна дисфункція, тремор, прогресуюча слабкість, екстрапірамідні рухові порушення та парези поведінкові ефекти – дратливість, апатія та психомоторна загальмованість У деяких пацієнтів з деменцією, крім когнітивних порушень, розвивається паркінсонізм та аномалії поведінки, включаючи психоз и депресію [192, 325].

Практично відразу від реєстрації ВІЛ, з'явилися роботи, в яких вказувалось, що ця інфекція на пізніх стадіях ускладнюється комплексом ВІЛ-деменції, який характеризується когнітивними, моторними та поведінковими порушеннями. Найбільш розповсюдженим медичним терміном, який позначає нейрокогнітивні розлади, асоційовані з ВІЛ (HAND), є запроваджений В. А. Navia

et al. (1986) термін «СНІД-деменція» [326]. Було визначено, що означені порушення пов'язані з прямою дією вірусу на мозок, а не з опортуністичними інфекціями. Виявлено, що інфекція обмежена виключно макрофагами, мікроглією та багатоядерними клітинами з ВІЛ-індукованою клітинною відповіддю. Відсутність прямого цитолітичного ураження нейронів, олігодендроцитів та астроцитів надало змогу припустити можливість опосередкованих механізмів дисфункції мозку. Пізній розвиток СНІД-деменції при наявності хронічної лептоменінгеальної інфекції, вказало на відносну непатогенність вірусу при відсутності імуносупресії [343]. Вважається, що ВІЛ-інфекція в ЦНС переважно пов'язана з білою речовиною та базальними гангліями, а залучення в патологічний процес кори з втратою нейронів спостерігається тільки при розвитку СНІД та не спостерігається при безсимптомній ВІЛ-інфекції. Дослідження пацієнтів, які померли від СНІД, при виключенні опортуністичних інфекцій та пухлин ЦНС, показало наявність апоптозу нейронів у всіх пацієнтів зі СНІД, при цьому не було прямої кореляції із продукцією ВІЛ, що підтвердило опосередкований механізм ураження нейронів [135]. До застосування комбінованої АРТ, деменція у ВІЛ була відзначена майже у 20 % хворих на СНІД і часто прогресувала швидко протягом декількох місяців [326].

ВІЛ-асоційовані нейрокогнітивні порушення (HAND) є одними з найчастіших ускладнень у хворих, інфікованих ВІЛ за весь період спостережень ВІЛ-інфекції та розповсюдженою причиною звернень за консультацією пацієнтів. Когнітивні порушення негативно впливають на якість життя пацієнтів із ВІЛ, знижують прихильність до лікування та тривалість життя [313, 431]. У 2007 році була запроваджена нова класифікація ВІЛ-асоційованих нейрокогнітивних порушень, яка, окрім ВІЛ-асоційованої деменції, включила такі розлади, як м'яке нейрокогнітивне порушення (легке та середнє порушення в межах принаймні двох когнітивних областей з легким порушенням повсякденної функції) та безсимптомне нейрокогнітивне порушення, яке визначається як будь-який ступінь погіршення нейропсихологічного тестування

щонайменше в двох когнітивних областях, але не викликає спостережуваного функціонального порушення [138].

Доведено, що частота помірних уражень, виявлених при проведенні нейропсихологічних досліджень, залишається незмінною після початку використання АРТ: ураження виникають приблизно у половини всіх ЛЖВ, і мають суттєвий негативний вплив на якість життя [247, 355]. Існують роботи, які свідчать навіть про зростання випадків м'яких форм деменції зі збільшенням показника виживання на фоні АРТ [169, 431]. L.A. Cysique et al. (2004) [192] показали, що на тлі АРТ можливі зміни характеру нейрокогнітивних порушень з покращенням уваги, швидкості мовлення але погіршенням навчання, навіть, при невизначеному вірусному навантаженні.

За даними існуючих досліджень, ВІЛ інфіковані особи, які зловживають наркотиками, мають більш глибокі когнітивні порушення та нейропатологічні зміни та більш високе вірусне навантаження і імуносупресію [291, 201]. Однак автори робіт, присвячених цьому питанню, вказують на складність встановлення достовірних зв'язків за рахунок можливого впливу інших факторів, зокрема, гіршу ніж у інших осіб прихильність до АРТ. Y. Li та співавтори (2002) [291] встановили, що додавання метадону в культури інфікованих клітин мононуклеарів периферичної крові хворих з ВІЛ посилювало вірусну реплікацію та активацію ВІЛ. В той же час, стрес, який пов'язаний з відміною морфіну, пошкоджує ГЕБ [301].

Діагноз ВІЛ-асоційованої деменції є складним та вважається коректним у випадках відсутності доказів наявності ще однієї існуючої причини деменції, серед яких виділяють іншу інфекцію ЦНС, новоутворення ЦНС, цереброваскулярні захворювання, наявність неврологічного захворювання, зловживання психоактивними речовинами, а також при помутнінні свідомості, депресії, пов'язаної з припиненням прийому психотропних речовин, делірію та когнітивного дефіциту, який спостерігався раніше [3]. Припускається, що в основі патогенезу ВІЛ асоційованої деменції - хронічний енцефаліт з прогресуючою або стабільною енцефалопатією внаслідок ураження ЦНС ВІЛ та

прогресуючої імуніактивації, а найбільш вірогідною основою цього є стимуляція ендогенних антиоксидантних захисних механізмів в тканині головного мозку та неефективність протекторних систем, що призводить до накопичення сфингомієліну [325].

У дослідженнях, які існують, доведено, що когнітивні розлади зараз відбуваються навіть у межах нормального діапазону показника CD4 + Т-лімфоцитів, хоча не виключений зв'язок між порушеннями та найнижчим числом лімфоцитів CD4 + Т-лімфоцитів (надір CD4 +ТЛ) [398]. Високий рівень РНК в плазмі пов'язують з більшим ризиком когнітивних порушень. Не виключено, що розлади з боку ЦНС можуть бути асоційовані з нездатністю АРТ знищувати резервуар ВІЛ в СМР та резервуар в циркулюючих моноцитах, що пов'язане з нейропатогенезом ВІЛ [294, 369, 431]. Припускається, що інфіковані моноцити мають вирішальне значення для стійкої інфекції у ЦНС. У СМР при ВІЛ-асоційованій деменції може бути підвищення вмісту білка, а плеоцитоз, за даними літератури, мають не більше 10 % хворих. Характерною лабораторною ознакою деменції вважають підвищення вмісту β -2 мікроглобуліну в СМР вище 3 мг/л. Типовими для ВІЛ-деменції є такі зміни картини МРТ, як: дифузне ураження глибоких шарів білої речовини, відсутність чіткої межі вогнищ, які не контрастуються, та відсутній мас-ефект [3].

Вважається, що ментальні тести для визначення ВІЛ-асоційованої деменції є важливим діагностичним інструментом [354]. Згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим МОЗ України (Наказ №736 від 19.07.2016), щодо надання допомоги пацієнтам з деменцією, для оцінки когнітивної дисфункції рекомендовано використання короткої шкали оцінки ментального стану (Mini-Mental State Examination (MMSE)) [75]. MMSE дозволяє провести скринінг загального когнітивного зниження незалежно від окремих нейропсихологічних доменів [91, 223, 337]. Простим у виконанні та достатньо інформативним є також тест «малювання годинника» [197]. Проведення цих тестувань може бути більш доступним ніж використання інших тестів в умовах інфекційних відділень. Чутливість різних тестів при ВІЛ-інфекції та доступність їх використання

залежно від рівня розвитку країни та спеціалізації відділень є достатньо суперечливим питанням, тому виникає необхідність подальшого вивчення їх ефективності.

1.4 Демографічні аспекти ВІЛ-асоційованих уражень головного мозку

Враховуючи значний вплив неврологічних ускладнень на якість життя ЛЖВ, недостатньо охарактеризованою залишається роль деяких демографічних та клініко-епідеміологічних факторів на виживання, а дослідження, які існують, є суперечливими. Окрім пізнього виявлення ВІЛ, зловживання наркотичними засобами та, безумовно, низької прихильності до АРТ, факторами, які мають вплив на захворюваність та смертність від інфекцій ЦНС, за даними літератури, можуть бути стать та вік пацієнта. Carvour, M. L. et al. (2015) [171] при дослідженні гендерних відмінностей виживання у пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС, визначили гірший прогноз у жінок та, у разі підтвердження цих зв'язків у подальших дослідженнях, автори визнають необхідність збільшення цільових клінічних та громадських зусиль на підтримку жінок, які страждають від СНІД. У той же час, дослідження I. Jarrin et al.(2008) [261], навпаки, доводить, що, порівняно з чоловіками жінки мають менший ризик прогресії захворювання та розвитку СНІД, особливо в епоху лікування ВААРТ. Т.І. Коваль (2017) визначила у якості незалежних предикторів прогресування ВІЛ-інфекції до IV клінічної стадії чоловічу стать, тривалість інфікування ВІЛ >3 років, парентеральний шлях передачі ВІЛ-інфекції [218].

У дослідженні М.Д. Чемич та співавт. (2016) [103] припускається, що перебіг ВІЛ-інфекції залежить від шляху передачі збудника, так, органічні ураження ЦНС діагностувались частіше при інфікуванні статевим шляхом.

Вважається, що вагомим фактором впливу на перебіг ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань є вік пацієнта. Старіння населення в даний час стає глобальною медико-соціальною проблемою в багатьох країнах світу. Вважається, що кількість ВІЛ-позитивних осіб старше 50 років в розвинених

країнах становить більше 10 % [359]. В США, частка ВІЛ-1-позитивних осіб віком від 50 років перевищує 25 % [299]. Повідомляється про зростання кількості людей, що живуть з ВІЛ, віком від 50 років і старше, у тому числі, в країнах, що розвиваються [327]. Серед потенційних причин зростання кількості людей старших 50 років найбільш ваговою є охоплення АРТ, яка суттєво пролонгує життя [397]. Зміни у співвідношенні вікових категорій можуть бути пов'язаними також із зменшенням кількості нових випадків ВІЛ-інфікування серед дорослих молодшого віку [302].

Люди похилого віку часто мають прогресуюче захворювання ВІЛ-1, тому діагностування СНІД запізнюється [246]. Підвищення віку є фактором ризику для розвитку ВІЛ-асоційованих когнітивних порушень. Когнітивні дисфункції, які виникають при старінні, часта коморбідність у людей старшого віку та підвищений ризик нейродегенеративних захворювань ускладнює оцінку нейрокогнітивних порушень у ВІЛ-інфікованих осіб похилого віку [186, 245]. J.Negin et al. (2010) [327], визначають, що додаткові дані серед людей похилого віку є необхідними для розуміння наслідків ВІЛ-інфекції, оскільки ця група «потенційно може мати різні соціальні та клінічні потреби, ніж інші вікові групи». Серед факторів, які призводять до необхідності додаткових потреб є більший рівень соціальної ізоляції, значна кількість коморбідних станів, включаючи неінфекційні захворювання [240, 277].

Більшість систем епіднадзора за ВІЛ-інфекцією не включають людей віком понад 50 років. Опитування груп підвищеного ризику часто виключає людей цієї вікової категорії. Збір даних охоплює переважно загальне населення (15-49 років) та вагітних жінок, які відвідують жіночі консультації [302]. З огляду на зростання числа літніх осіб, інфікованих ВІЛ, зростає потреба вивчення зв'язків між дією ВІЛ і старінням. Так, передбачається, що активна протівірусна терапія і велика тривалість життя пацієнтів можуть породжувати ряд ризиків, які впливають на якість життя, а такі достатньо розповсюджені прояви старіння, як психіатричні захворювання, нейрокогнітивні, гормональні порушення, можуть залежати від хронічного впливу ВІЛ та / або терапії ВІЛ [277]. Повідомляється про випадкове

під час медичних оглядів виявлення типових для прогресування ВІЛ та СНІДу синдромів на тлі відхилень від позначених стандартів, які можуть бути притаманними для похилого віку, серед яких погіршення розумових здібностей та фізичних можливостей, прогресування астенії та втомлюваності, часті інфекційні захворювання, втрата ваги [227]. Все це сприяє частій затримці своєчасної діагностики ВІЛ і визначення прогресування ВІЛ та, відповідно, призводить до затримки призначення антиретровірусної терапії. Знання особливостей ВІЛ-інфекції та, пов'язаних з нею коморбідних станів у літніх людей є необхідними для визначення профілактичних програм для цієї вікової групи.

Вважається, що старіння і ВІЛ мають комплексний вплив на дисфункцію імунних клітин, яка включає зниження активності фагоцитів, цитолітичну функцію природних кілерних клітин, продукцію інтерлейкіну-12 [211]. V.I. Avelino-Silva et al. (2011) [142] визначають, що літнім людям, як правило, рідше, ніж більш молодим, пропонується тестування на ВІЛ, а це часто призводить до занадто пізнього виявлення ВІЛ-інфекції. Проведені дослідження показали, що у літніх пацієнтів в момент встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції кількість Т-лімфоцитів CD4 + нижче, ніж у більш молодих осіб [142, 401].

За даними літератури, зменшення рівня нейрокогнітивного функціонування у літніх пацієнтів є основним предиктором зниження прихильності до АРТ і, відповідно, ризик невдачі при прийомі АРТ у віці 50 років і старше, як правило, пов'язаний з нейрокогнітивним статусом [143]. Визначено вікові асоціації з ВІЛ-1-асоційованими когнітивними порушеннями, ПМЛ і ризиком розвитку цереброваскулярної патології (інсультів) [236, 251]. Серед можливих причин прогресування розладів ЦНС у осіб старшого віку автори досліджень вказують такі зміни, пов'язані зі старінням, як: селективна загибель нейронів в гіпокампі [419], утворення амілоїдних бляшок [213]; підвищення токсичної дії лікарських препаратів [251], а також обмежене проникнення деяких антиретровірусних препаратів через ГЕБ [287], що вимагає детального аналізу складу схем АРТ і визначення ВІЛ РНК у СМР. Важливим механізмом

прогресування ВІЛ є імунна дисфункція, запалення та гіперліпідемія, посилення фосфорилювання Тау-білка, що може бути субстратом хвороби Альцгеймера у людей похилого віку [185, 408]. Доведено, що старіюча імунна система, навіть у осіб без ВІЛ, характеризується клональними експансіями CD8 + Т-клітин і тому не може контролювати реактивацію EBV і ЦМВ [386, 417]. Вважається також, що вплив віку на EBV-специфічну відповідь залежить від серологічного статусу до ЦМВ: так, у серонегативних до ЦМВ осіб відповідь Т-клітин CD8+ на EBV значно зростає з віком і призводить до супресії вірус-специфічного імунітету в період старіння [275].

Оскільки вік старше 50 років може вплинути на прогресування ВІЛ-інфекції та структуру коморбідних станів, необхідно ретельне вивчення особливостей розвитку ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань у пацієнтів старшого віку для більш ефективного прогнозування та діагностики, а також правильної диференціальної діагностики цих захворювань з віковими змінами нервової системи.

1.5 Сучасні уявлення про патогенез ВІЛ-асоційованих уражень головного мозку

Відомо, що вірус імунодефіциту (ВІЛ) знаходиться у ЦНС, починаючи з первинної віремії та протягом всієї інфекції [380, 382]. Після інфікування ВІЛ надходить у ЦНС та локалізується у різних регіонах головного мозку, маючи різну концентрацію, що призводить до різноманітних неврологічних аномалій [280]. Доведено, що нейропатологічно цей вірус асоціюється з низкою запальних порушень, великою втратою кортикальних нейронів, дендритними та синаптичними ураженнями [255]. В нетривалі терміни після відкриття ВІЛ було показано, що ВІЛ-1 інфікує периваскулярні резидентні макрофаги мікроглії та деякі астроцити [346]. Інфікування інших типів клітин припускається але не доведено. Зміни, які відбуваються у нейронах являють собою вкорочення дендритів, втрату синапсів та загибель нейронів, при цьому їх ураження

вважається непрямим [217]. Відомо, що імунодефіцит при ВІЛ-1 розвивається за рахунок зменшення CD4+ клітин, але в той же час, S. Wesselingh et al. (1994) [422] довели, що в мозку відбувається імунна активація за участю посередників, які виробляються мікроглією/ макрофагами та астроцитами, що індукує продукцію цитокінів, таких як туморнекротизуючий фактор (TNF) - α , інтерлейкін (IL) -6, IL-1 β і хемокінів, рівень яких у СМР позитивно корелює з прогресуванням деменції. За даними Van de Vovenkamp et al, (2002) [409], не менш ніж шість генів (tat, rev, nef, vif, vpr та vpr) кодують білки, які беруть участь у регуляції вірусної реплікації на декількох рівнях. Враховуючи ці дані, M. P. Mattson et al. (2002) [312] послідовно визначили патогенез загибелі нейронів, за яким вірус заражує моноцити та макрофаги/мікроглію, які потрапляють у мозок. Інфіковані клітини виділяють цитотоксичні білки ВІЛ-1, найбільш вагомими є gp120 та Tat, які індукують каскади загибелі нейронів. Каскад включає зв'язування gp120 и Tat з протеїнами на поверхні клітин, переактивацію глутамінових рецепторів, окислювальний стрес, надходження кальцію, визволення мембранних ліпідів, що здатне спровокувати власний шлях апоптозу з виділенням цитохрому, активацією каспаз та ендонуклеаз, як слідство – мітохондріальною дисфункцією, ДНК деградацією, завершеною загибеллю нейрону [312]. Існує припущення про модуляцію нейроінвазивності за рахунок зміни специфічного білка nef, що пов'язано з нейродегенерацією[357]. Смертельним для нейронів виявився *in vitro* gp41 у низькому наномолярному діапазоні. Механізми, які обумовлюють загибель нейронів, пов'язані з gp41, обумовлені активацією індукції синтази оксиду азоту, утворенням оксиду азоту, виснаженням глутатіону та порушенням функціональності мітохондрій [253]. Важливим медіатором нейротоксичності з летальними наслідками визнаний також Tat [255, 290].

Одним із головних факторів впливу на патогенез ВІЛ-асоційованих захворювань вважають ступінь вірусної реплікації ВІЛ [283]. Припускають, що пацієнти з високим рівнем ВІЛ РНК у СМР схильні до прогресуючого погіршення неврологічної патології, а також люди з вмістом ВІЛ РНК у СМР мають більш активний розвиток ВІЛ-асоційованих нейрокогнітивних розладів

[79, 94, 210]. Вважається, що рівень ВІЛ-1 РНК у СМР не обов'язково корелює з даним показником плазми крові, за рахунок, як можливої персистенції вірусу, так і доведеної реплікації ВІЛ в нервовій системі [165, 205, 210, 288]. Про важливість визначення ВІЛ РНК у СМР свідчать роботи, які доводять, що при успішному пригніченні плазменної віремії при використанні АРТ, в СМР може продовжуватись реплікація ВІЛ з розвитком резистентності, що з часом призводить до гострих та підгострих неврологічних проявів [165].

Існуючі результати оцінювання ВН у СМР та в автопсійному матеріалі ВІЛ-інфікованих, свідчать, що всі випадки з великим рівнем ВІЛ у СМР мають високий загальний рівень вірусу в головному мозку [423]. P.P.Christo et al. (2005) [180] у своїй роботі визначають більш високе ВН ВІЛ РНК СМР у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з будь-яким неврологічним захворюванням та не виключають прогностичне значення його підвищення, однак, що також підтверджують за результатами своєї роботи A.D. Mathur et al. (2017) [311], різні неврологічні захворювання не змогли бути диференційовані за рівнем ВН ВІЛ РНК в СМР. У той же час, I.D. Seirone et al. (2018) [360] в своєму дослідженні демонструють, що саме ко-інфекція ВІЛ-ТБ ЦНС пов'язана з посиленою локалізованою вірусною реплікацією ВІЛ-1. Таким чином, кількісне визначення ВІЛ РНК у СМР пацієнтів з неврологічними захворюваннями є дуже важливим для розуміння нейропатогенезу ВІЛ. Результати досліджень, які на сьогодні існують, свідчать про необхідність подальшого вивчення діагностичних та прогностичних можливостей показника вірусного навантаження ВІЛ РНК у СМР при ВІЛ-асоційованих неврологічних захворюваннях.

Дослідження нервової тканини у пацієнтів, які померли від ВІЛ/ СНІДу, демонструють наявність патологічних змін в тканині головного мозку, характерних для повільних нейроінфекцій, таких як фокусова демієлінізація. Вважається, що ці зміни починають з'являтися вже на ранніх стадіях захворювання [101]. Існує припущення, що значна втрата нейронів (в разі зменшення нейронної маси мозку до 18 % у пацієнтів з ВІЛ може бути патоморфологічним субстратом для розвитку деменції [217].

За думкою S. K. Sonkar et al. (2012) [380], складним та до кінця не вирішеним є питання, щодо причини частого виникнення фокальної демієлінізації, пов'язаної з розвитком симптомів ВІЛ-енцефалопатії. Ушкодження нервової системи, спричинені як самим вірусом, так і токсичними або інфекційними факторами, часто залишаються не розмежовані. Патоморфологічні зміни, що характеризують загальну клінічну картину, існують у багатьох випадках при різній етіології ураження ЦНС, але залишаються не повністю визначеними. Всі ці питання потребують дослідження, як гістологічних змін, так і біохімічних порушень, які можуть до них призводити. Вважається, що психоемоційний стан ВІЛ-інфікованої людини може значно ускладнювати об'єктивну оцінку варіабельності розвитку ВІЛ-інфекції [89], що потребує не тільки оцінки клінічної симптоматики, а і пошуку неклінічних маркерів, які б доповнили різні клінічні параметри та дозволили точно оцінити стадію інфекції у індивідуума та прогнозувати її розвиток.

1.6 Клініко-діагностичне значення визначення біохімічних компонентів спинномозкової рідини

Перспективним для розуміння патогенезу багатьох інфекційних захворювань, у тому числі ВІЛ, вважається дослідження біохімічних компонентів плазми крові та спинномозкової рідини, які можуть бути маркерами багатьох патологічних процесів. Біомаркери, пов'язані з розвитком ВІЛ-інфекції та її прогнозуванням, є достатньо різноманітними, можуть визначати процес запалення, деструкції та відновлення і впливати на різні ланки патогенезу захворювання. K. A. Morris et al. (2010) [320] підкреслюють особливу необхідність пошуку біомаркерів, які можна використовувати в умовах обмежених ресурсів. β 2- мікроглобулін (β 2-МГ) вважається маркером переважно цитотоксичних Т-лімфоцитів в ЦНС. Підвищені рівні даного білка описані при запальних та лімфопроліферативних станах. β 2-МГ є компонентом ланцюга

головного комплексу гістосумісності класу I (МНС I) (рис. 1.1), який представлений на всіх клітинах людини, за винятком еритроцитів.

Це 100-амінокислотний білок з відносно невеликою молекулярною масою 11 800 Да, який кодується у людей геном хромосоми 15. Третинна структура молекули аналогічна константним ділянкам імуноглобулінів [148, 260].

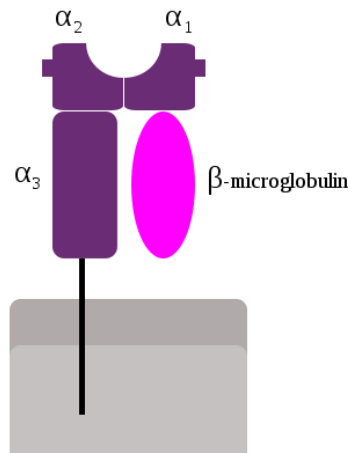


Рисунок 1.1 – Схематичне зображення МНС I (Wikipedia)

На відміну від імуноглобулінів, β 2-МГ не утворює димери, а, найбільш можливо, асоціюється з основним комплексом гістосумісності I (МНС-I) / лейкоцитарним антигеном I людини (HLA-I) на поверхні всіх зародкових клітин. Ген, який кодує β -2МГ у людей асоціюється з CD1, який бере участь у представленні ліпідних антигенів до Т-клітин [146]. Взаємодія між β 2-МГ з альфа-ланцюжком HLA-I має важливе значення для подання антигену [189]. Порушення функції β -2МГ виникають через переривання його взаємодії з класичними та некласичними молекулами МНС-I [190, 233].

β 2-МГ опосередковано пов'язаний з білком ESAT-6, який виділяється МБТ та грає важливу роль в вірулентності збудника ТБ. Встановлено, що надвисока експресія ESAT-6 (рання секреторна антигенна мішень, яка виробляється МБТ у клітинній цитоплазмі) знижує транслокацію β 2-МГ клітинної поверхні в макрофагах, що призводить до втручання як білкових так і ліпідних антигенів в метаболізм заліза, яке є необхідним для росту МБТ та припускається, що орієнтування β 2-МГ та регульованих ним клітинних процесів може бути

корисним для виживання *M. tuberculosis* [384]. Повідомляється, що плевральна рідина у хворих на туберкульоз має високий вміст β 2-МГ [395]. Більш раннє дослідження [415] демонструє, що середній рівень β 2-МГ у сироватці нещодавно діагностованих ВІЛ - серопозитивних пацієнтів з ТБ легень значно перевищує рівень у ВІЛ-негативних пацієнтів з ТБ або безсимптомних суб'єктів з ВІЛ-1-серопозитивним статусом. β 2-МГ був значно нижчий у тих, хто пройшов не менш ніж 2-місячний курс антитуберкульозної терапії. Це спостереження вказує на те, що ВІЛ-1-асоційований ТБ супроводжується імунною активацією та може призвести до посилення експресії ВІЛ та прискореної прогресії до СНІДу.

Показано, що цитомегаловірусний білок, UL18, зв'язує β 2-МГ і зменшує дозрівання клітинних МНС-I молекул на поверхні клітин [162].

β 2-МГ, в першу чергу, відомий, як маркер ниркової патології і, можливий посередник ускладнень уремичного синдрому [139]. Визначено здатність β 2-МГ прогнозувати загальну та серцево-судинну смертність у пацієнтів на різних стадіях хронічних ниркових захворювань [292]. Досліджено, що підвищення сироваткового β 2-МГ корелює зі смертністю від усіх причин серед пацієнтів з хронічним гемодіалізом терапією та може бути маркером для ефективного керування терапією [178].

Доведеною є онкомаркерна роль β 2-МГ. Цей протеїн має дві різні функції у ракових клітинах: сприяння або пригнічення пухлини. Дослідження T.Nomura et al. (2014) [332] показали, що β 2-МГ широко залучається у функціональне регулювання росту, виживання, апоптозу та навіть метастазів ракових клітин. Специфічні антитіла проти β 2-МГ мають виражену протипухлинну активність. Показано, що антитіла до β 2-МГ, інгібують ріст і індукують апоптоз у клітинах раку передміхурової залози [254].

Існують дані про зв'язок більш високого рівня β 2-МГ з підвищенням активності системних захворювань [361]. Припускається, що β 2-МГ в сечі є більш чутливим маркером, ніж сироватковий креатинін або кліренс креатиніну, для виявлення тенофовір (TDF)-асоційованої тубулярної дисфункції нирок [393]. В кардіології β 2-МГ вважають ефективним маркером прогнозування ризику

основних побічних серцевих уражень у пацієнтів, які мали успішне коронарне втручання: збільшення вмісту в сироватці крові цього білка має зв'язок з несприятливим розвитком подій [317]. Підвищена концентрація $\beta 2$ -МГ, за даними дослідження С. Annweiler et al. (2011) [137], асоційована з «фенотипом слабкості» (прихильності до хвороб) серед літніх людей, що може бути корисним для визначення необхідності профілактичних заходів та в цій категорії осіб.

В. В Маврутенков (2008) [68] в своїй роботі демонструє більш значне підвищення $\beta 2$ -МГ при вірусних захворюваннях верхніх відділів респіраторного тракту ніж при бактеріальних, тим самим визначаючи маркерну роль $\beta 2$ -МГ для диференційної діагностики етіології респіраторних захворювань.

Дані існуючих досліджень свідчать про роль $\beta 2$ -МГ, як маркеру імунної активації в імунопатогенезі ВІЛ-інфекції. Доведено, що підвищення цього білку пов'язане із прогресуванням ВІЛ та ризиком смерті [241, 244, 416]. Визначення $\beta 2$ -МГ в плазмі за допомогою ІФА показали більш високі показники цього фактору при симптоматичній фазі, ніж при безсимптомній ВІЛ-інфекції та підвищення рівню $\beta 2$ -МГ паралельно прогресуванню ВІЛ-інфекції, що надало змогу запропонувати авторам роботи [241] використання цього білка для визначення прогресії ВІЛ.

Відомо, що підвищення рівню $\beta 2$ -МГ в СМР корелює з прогресуванням захворювань нервової системи, а зниження з успішним результатом терапії [391]. Більш високі концентрації $\beta 2$ -МГ при порівнянні зі здоровими особами виявлені в плазмі крові пацієнтів із хворобою Альцгеймера [202]. Дослідження J. С. McArthur et al. (2010) [313] показало, що при ВІЛ деменції $\beta 2$ -МГ в СМР підвищується незалежно від рівня в сироватці крові, що свідчить про те, що $\beta 2$ -МГ виробляється інтратекально. При відсутності процесів, обумовлених опортуністичними інфекціями ЦНС, автори роботи [170] вважають підвищений рівень $\beta 2$ -МГ в СМР $> 3,8$ мг/л клінічно корисним маркером для деменції ВІЛ.

Доведено, що рівні $\beta 2$ -МГ у СМР та крові пов'язані зі стадіями ВІЛ [320]. Таким чином, існуючі дослідження свідчать про можливу предикторну роль $\beta 2$ -МГ при ВІЛ-асоційованих захворюваннях ЦНС.

Дані літератури вказують про такі зміни периферійної крові у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, як анемія, лейкопенія та тромбоцитопенія, які, у більшості хворих асоціюються з прогресуванням ВІЛ-інфекції [29, 34, 141, 362, 388]. Описана значна зворотна кореляція між ВН РНК ВІЛ та вказаними гематологічними змінами [362]. У той же час, дослідження Attili, S. V. et al. (2010) [141], демонструють низький відсоток пацієнтів з тромбоцитопенією у яких кількість тромбоцитів зростала після покращення імунного статусу на тлі прийому АРТ, що потребує більш детального вивчення, автори визначають, що найбільш розповсюдженою серед пацієнтів з ВІЛ є анемія [141]. Тромбоцитопенію діагностують більш ніж у половини ВІЛ-інфікованих, і, приблизно, у 10 % пацієнтів зниження тромбоцитів сигналізує про розвиток імуносупресії, маніфестацію СНІД та є станом, що асоціюється з коротким виживанням [388]. Зміни означених загально-клінічних гематологічних показників, асоційовані з прогресуванням ВІЛ, припускають ефективну можливість комплексного використання з рівнем сироваткового $\beta 2\text{МГ}$ для визначення прогнозу розвитку ВІЛ-інфекції.

Інтерферон -гамма (ІФН- γ) є одним з головних цитокінів, які мають важливе значення для нейропатогенезу ВІЛ [167, 169]. Доведено, що інфікування ВІЛ призводить до дизрегуляції профілю цитокінів. Виробництво ІФН- γ спостерігається, як у CD4^+ , так і в CD8^+ клітинних групах. Існують роботи, в яких показано, що ІФН- γ відноситься до біфункціональних цитокінів, які мають, як інгібуючу, так і стимулюючу дію на ВІЛ-1 [272]. Припускається, що, не зважаючи на поліпшення кількості Т-клітин CD4^+ після ВААРТ, специфічні CD4^+ Т-клітини хронічно інфікованих пацієнтів порушують здатність до секреції ІФН- γ [390]. Вважається, що інтерферон ІФН- γ є не тільки маркером клітин CD4^+ , CD8^+ і природних кілерів (NK), але є також важливим противірусним медіатором, який грає ключову роль в ліквідації вірусів з ЦНС [66, 179]. Дослідження продемонстрували, що хоча нейрони невідновлювальні, вони реагують на ІФН- γ способом, подібним до периферичних фібробластів або лімфоцитів. Автори [170] дослідили роль ІФН- γ в патогенезі вірусу кору, вірусу

простого герпесу (ВПГ) 1 та варіцела-зостер вірусної інфекції ЦНС. ІФН- γ є індуктором активації синтази оксиду азоту типу 1, що має важливе значення для елімінації вірусів з нейронів. ІФН- γ відіграє роль ключового медіатора при запальних демієлінізуючих захворюваннях [66]. Цитокін володіє плеотрофічними ефектами, які можуть бути частиною механізму, що приводить до розвитку деменції при інфікуванні ВІЛ-1 [267].

У дослідженні [232], був визначений рівень ІФН- γ за методом ІФА в СМР, відібраної в гострій фазі у ВІЛ-негативних пацієнтів з вірусним та бактеріальним менінгітом. Автори визначили підвищення концентрації цитокіну у більшості вірусних і бактеріальних випадків, при цьому вміст ІФН- γ не розрізнявся залежно від вірусної або бактеріальної етіології менінгіту. В той же час, в групі пацієнтів з вірусними менінгітами цей показник був вищим при менінгітах, викликаних ВПП. Рівень ІФН- γ при менінгіті, викликаному *Streptococcus pneumoniae* був вищим, ніж при менінгіті, пов'язаному з *Haemophilus influenzae*. Kondrusik M. et al. (2005) [278] визначили підвищення концентрації ІФН- γ в СМР всіх пацієнтів з діагнозом кліщового енцефаліту на початку лікування на висоті активності запалення з найбільшим рівнем цитокіну при важкому перебігу захворювання. Не було знайдено асоціацій між підвищенням стандартних показників СМР та рівнем ІФН- γ .

Найбільш актуальними для розуміння механізмів розвитку більш м'яких форм когнітивних порушень, вважаються дослідження маркерів активації моноцитів, одним з яких є ІФН- γ . А. Kamat et al. (2012) [267] визначили збереження підвищення в крові та СМР маркерів моноцитарної активації, серед яких - ІФН- γ , навіть при авіремії на тлі прийому АРТ та при відсутності клінічних ознак деменції. ІФН- γ є індуктором білка CXCL10, потужного хемоаттрактанту, який тісно взаємодіє як з ВІЛ так і з лейкоцитами, корелює з вмістом РНК ВІЛ у СМР і може бути як реакцією, так і визначальною причиною локальної інфекції, що обумовлює корисність його використання для діагностики СНІД - деменції у пацієнтів з розвиненою імуносупресією, при виключенні ЦМВ-енцефаліту [183].

T. Nolting et al. (2009) [331] визначили підвищення ІФН- γ в СМР при прогресуванні ВІЛ-асоційованої деменції.

Є дані, які доводять, що активовані ІФН- γ астроцити інгібують T. gondii [243]. Інтерферони, особливо цитокіновий ІФН- γ типу Th1, є найбільш важливим стимулом утворення неоптерину, який, в свою чергу є біохімічним продуктом шляху гуанозинтрифосфату, індукований імунно-запальними подразниками [426].

Вважається, що зміни рівню ІФН- γ у біологічних рідинах пацієнтів з мікобактеріальною інфекцією, пов'язані з тим, що даний цитокін є продуктом активної клітинної імунної відповіді, яка викликана МБТ [218] та існують співвідношення між концентрацією ІФН- γ у СМР пацієнтів на ранній стадії ТБ енцефаліту та активністю запалення [36]. В роботі S.K. Sharma et al. (2004) [367] було визначено, що рівень ІФН- γ у плевральній рідині значно вищий при туберкульозному плевриті ніж при плевриті іншої етіології і, таким чином, оцінка рівня ІФН- γ в плевральній рідині є важливою для розмежування пацієнтів з ТБ. L. Pan et al. (2017) [336] визначили більш високу специфічність тестів «T-SPOT» в СМР ніж в крові при діагностиці туберкульозу. Враховуючи ці результати не виключена клінічна значимість дослідження цього цитокіну у СМР при туберкульозі НС у пацієнтів з ВІЛ.

N.W. Schluger et al. (2002) [358] при оцінці відновлення імунних функцій у хворих на ВІЛ та туберкульоз не спостерігали суттєвих змін секреції ІФН- γ , що пояснювали затримуванням відновлення імунних реакції у відповідь на туберкульоз. R. Sutherland et al. (2006) [390] показали, що в осіб, які отримують ВААРТ з нормальним або істотно відновленим показником CD4+ Т-клітин, можуть зберігатися порушення антимікобактеріального імунітету, що може відбуватись за рахунок можливого зворотного впливу ВІЛ-1 на антиген-презентуючу клітинну функцію або на ІЛ-12 та ІФН- γ [167].

Комбінована АРТ, маючи сильний вплив на кількість РНК ВІЛ в ЦНС, знижує, як інтратекальну імуноактивацію, так і вміст неоптерину. Пацієнти з опортуністичними інфекціями ЦНС, включаючи ЦМВ-енцефаліт та

криптококовий менінгіт демонструють високий рівень неоптерину у СМР [242]. Враховуючи доведений вплив ІФН- γ на рівень неоптерину, можна передбачити, що підвищення означеного цитокіну у СМР, буде ваговим діагностичним фактором при ВІЛ-асоційованих захворюваннях нервової системи.

Припускається, що первинною патологічною ознакою гострих та хронічних нейродегенеративних станів, які можуть бути викликані нейротропними вірусами, зокрема ВІЛ, є демієлінізація та втрата нейронів і аксонів [136, 144]. Причиною демієлінізації, яка призводить до важких неврологічних розладів стає ураження олігодендроцитів [140, 294]. Руйнування олігодендроцитів та, відповідно, мієліну в головному мозку ВІЛ-інфікованих пацієнтів підтверджено багатьма діагностичними методами [188, 234, 418]. Когнітивні розлади у ВІЛ-інфікованих пацієнтів пов'язують з пошкодженням білої речовини [294]. Відзначається, що ці пошкодження та когнітивні порушення є поширеними також в період використання високоактивної антиретровірусної терапії [247].

Н. Liu et al.(2016) [294] вважають, що інтерес до розуміння того, як ВІЛ-1 спричиняє втрату мієлінової оболонки та пошкодження білої речовини в ВІЛ-інфікованому мозку зростає. Дослідження доводить можливість прямої токсичності дії вірусних білків ВІЛ-1 відносно олігодендроцитів, транскрипція яких у центральній нервовій системі (ЦНС) може продовжуватись навіть при низькому навантаженні ВІЛ у крові. Автори вважають, що демієлінізовані аксони, які залишились життєздатними, мають потенціал для відновлення за рахунок ремієлінізації, що може бути «важливою терапевтичною стратегією для нейродегенеративних порушень у майбутньому» [294]. Відомо, що основний білок мієліну (ОБМ) є незамінним білком в структурі мієлінізованих аксонів [144, 156]. М. Т. Weil et al. (2016) [420] вважають, що оскільки ОБМ є єдиним структурним мієліновим білком необхідним для створення компактних мієлінових оболонок, вивчення змін його концентрації може мати важливе значення для розуміння процесів дегенерації мієліну. Мієлін є мішенню декількох аутоімунних захворювань, серед яких найчастіше зустрічається

розсіяний склероз. Первинна автоімунна атака цього захворювання не відома, але вважається локалізованою на поверхні мієлінової оболонки, звідки пошкодження може поширюватися ретроградним способом на тіло клітин олігодендроцитів [385].

Підвищені концентрації ОБМ у спинномозковій рідині (СМР) можуть спостерігатись при гострих отруєннях, зокрема, як маркер відтермінованої енцефалопатії при отруєнні монооксидом вуглецю [257]. ОБМ є маркером для виявлення локалізації ішемічного інсульту, в той час, як S100B корелює з тяжкістю та прогнозом [161]. Вивчається роль ОБМ, як нового медіатора болю [293]. Вважається, що при розладах з гострим пошкодженням мозку, визначення ОБМ, білка S-100B, специфічної нейронної енолази може бути корисним для встановлення структурного та/або функціонального пошкодження мозку, визначення ступеню ураження, прогнозу розвитку захворювання та ефективності лікування [222].

Дослідження L. B. Pritzker et al. (2000) [344] свідчить, що підвищення концентрації ОБМ у СМР може бути прогностичним маркером травми мієліну та неврологічного ураження. Авторами доведено, що штучне підвищення ОБМ сприяє ремієлінізації та покращує функціональний стан спинного мозку після ушкодження та, навпаки, застосування антитіл до ОБМ погіршує його відновлення. Таким чином, вивчення даного біомаркеру і його зв'язків із показниками імунологічного статусу та вірусного навантаження можуть допомогти вирішити питання діагностики та прогнозування уражень головного мозку у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, а також, в перспективі, проблеми лікування означеної патології.

1.7 Антиретровірусна терапія: ефективність при лікуванні пацієнтів з ВІЛ-асоційованими інфекційними ураженнями головного мозку

Антиретровірусна терапія є головним фактором, який пригнічує вірусну реплікацію ВІЛ. Визначено, що антиретровірусні препарати можуть по різному впливати на прогноз неврологічних захворювань у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [287].

На сьогоднішній день вважається доцільною оцінка ступеню проникнення препаратів АРТ через гематоенцефалічний бар'єр при лікуванні пацієнтів з ВІЛ-асоційованими неврологічними ураженнями [288].

Доведено, що АРТ ефективно знижує рівень ВІЛ РНК в СМР та плазмі крові. У той же час слід враховувати вплив інтратекальної імуноактивації на патогенез розвитку неврологічних захворювань. А. Eden et al. (2010) [204] виявили, що значна кількість пацієнтів мають докази інтратекальної імуноактивації після 2-х років лікування. Авторами доведено, що АРТ значно знижує інтратекальну імуноактивацію, але, не зважаючи на ефективне лікування протягом > 4 років, при рівні ВІЛ-РНК <50 копій/мл у значної частки пацієнтів у дослідженні виявлялись ознаки продукування інтратекального імуноглобуліну в ЦНС та активації макрофагів/мікроглії.

В роботах, що існують, показано, що, не зважаючи на успішне пригнічення реплікації вірусу в плазмі, при використанні АРТ, ВІЛ може реплікуватись у СМР з розвитком резистентності та формуванням гострих або підгострих неврологічних проявів [134, 182, 193, 339]. Існуючі дані досліджень демонструють дискордантне ВН ВІЛ РНК у плазмі та СМР у осіб, які одержували АРТ, що може вказувати на низький ступінь проникнення лікарського засобу та/або розвиток лікарсько-стійких варіантів, що, у свою чергу, може призвести до посиленої вірусної реплікації у ЦНС та пов'язаного з цим неврологічного погіршення [165].

Припускається, що різниця рівнів ВІЛ-1 РНК в плазмі та СМР частіше пов'язана зі зниженою проникністю деяких препаратів через гемато-

енцефалічний бар'єр (ГЕБ) та, відповідно, низькою концентрацією їх в СМР [151, 288]. Так, серед нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) найкраще проходить через ГЕБ – Zidovudine, серед нунуклеозидних (ННІЗТ) – Nevirapine, серед інгібіторів протеаз - Indinavir/r, також достатньо високу ступінь проникнення мають серед НІЗТ Abacavir, Emtricitabine, серед ННІЗТ – Delavirdine, Efavirenz, значна кількість інгібіторів протеаз - Darunavir/r, Fosamprenavir/r, Indinavir, Lopinavir/r, інгібітори інтегрази та інгібітор рецепторів – Maraviroc [287]. Було показано, що найкращу ефективність мають препарати з високим індексом проникнення, однак визначено, що препарати з максимальним ступенем проникнення мають нейротоксичний ефект [290, 353, 209]. Показано, що на ефективність АРТ негативно впливає використання наркотиків [151, 220].

Пошкоджують ГЕБ і, таким чином, сприяють проникненню ВІЛ-1-інфікованих моноцитів в мозок кокаїн і метамфетамін [220]. В паренхімі головного мозку, ВІЛ-1-інфіковані макрофаги сприяють підвищенню секреції прозапальних цитокінів, в тому числі інтерлейкіну- β (ІЛ- β), ІФН- γ і ТНФ- α , які, як порочне коло, самі збільшують проникність ГЕБ також активують неінфіковані макрофаги / мікроглії і негативно впливають на астроцити. Прозапальні цитокіни, в свою чергу, індукуючи подальшу експресію молекул адгезії, сприяють подальшому проникненню ВІЛ-інфікованих моноцитів в ЦНС [159]. M. Nair et al. (2016) [324] визначають, що у центральній та периферичній нервовій системі здатні утворюватися домінуючі резервуари ВІЛ за рахунок погіршення проходження ГЕБ препаратами АРТ після системного прийому.

Дослідження V. Tozzi et al. (2009) [399] показало, що вищий показник проникнення в ЦНС в схемі АРТ був пов'язаний з нижчим рівнем вірусного навантаження в ЦНС та кращими результатами нейропсихологічних тестів. S. Letendre (2008) [288] визнає, що можливість проникнення АРТ є необхідною умовою запобігання або зниження пошкодження ЦНС, однак, в той же час визначає, що у ряді випадків зменшення реплікації ВІЛ у мозку (через АРТ) може не впливати на деякі інші процеси ушкодження, такі як імунна активація, супутні захворювання та потенційна токсичність антиретровірусних препаратів.

Питання неврологічної токсичності АРТ [306] викликало потребу обережного підходу до призначення препаратів на основі кращого проникнення ЦНС. Однак думки, щодо впливу ступеню проникнення препаратів АРТ через ГЕБ та нейрокогнітивними порушеннями є суперечливими та потребують вивчення.

1.8 Клінічне значення головного комплексу тканинної сумісності у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією

Інфекція ВІЛ є динамічним процесом і має різні темпи прогресування в інфікованих людей, однак, більшість ВІЛ-інфікованих людей без АРТ в кінцевому підсумку мають прогресування інфекції до СНІДу. За рівнем прогресії ВІЛ-інфекцію підрозділяють на три основні типи: 1 - швидке прогресування, де СНІД розвивається протягом 3 років після інфікування; 2 - проміжна прогресія, розвиток СНІДу від 3 до 10 років після сероконверсії; і 3 - довготривале непрогресування, де ВІЛ-інфіковані люди підтримують високий показник кількості CD4 + та CD8 + Т-клітин [281, 238]. Вважається, що найбільший вплив на темпи прогресування ВІЛ-інфекції має контроль з боку головного комплексу гістосумісності (major histocompatibility Complex - МНС). У людини головний комплекс гістосумісності знаходиться в 6 хромосомі і носить назву людський лейкоцитарний антиген (англ. HLA, Human Leucocyte Antigen). Головний комплекс гістосумісності є регіоном з однією з найвищих за щільністю локалізації генів. Це велика область геному хребетних відіграє важливу роль в розвитку імунних реакцій. В біохімічному аспекті, МНС являє собою набір білків. Гени комплексу кодують білки, що розташовані на клітинній мембрані, які, в свою чергу, забезпечують презентацію фрагментів антигенів Т-лімфоцитам, що знешкоджують заражені клітини або стимулюють В-лімфоцити та макрофаги, забезпечуючи координовану дію різних ланок імунної системи [28, 73].

Існуючі дослідження свідчать про вплив поліморфізму алелей HLA-DRB1 на розвиток та прогресування інфекційних захворювань [68, 93, 333, 392].

Роль системи HLA у сприйнятливості до розвитку ВІЛ та прогресування імуносупресії підтверджено існуючими дослідженнями [219, 271, 289]. Результати дослідження D.Kasjko et al. (2014) [271] свідчать про предикторні можливості HLA-DRB1 (генів II класу HLA) відносно розвитку ВІЛ-інфекції: високий ризик прогресування визначений при наявності алелей: HLA-DRB1 * 03 (17:01), DRB1 * 05 (11:01); резистентність до розвитку ВІЛ-інфекції автори роботи пов'язують з наявністю алелей: HLA-DRB1 * 01: 01; 06 (13:01) та HLA-DQB1 * 03:01; 6: 02-8; HLA-DQA1 * 01: 02; 01: 03.

В іншому дослідженні [289] за допомогою багатфакторного логіт-аналізу встановлено, що з DRB1*01:01 та DRB1*15:01 пов'язана резистентність до ВІЛ-інфекції, у той час як DRB1*13:01 підвищує сприйнятливість до інфекції ВІЛ-1, що, таким чином, демонструє вплив таких генетичних факторів людини, як поліморфізм HLA на здатність до захисту проти ВІЛ-1. Oriol-Tordera B. et al.(2017) [334] за результатами своєї роботи доводять зв'язки поліморфізму класу II HLA з кількістю ВІЛ РНК у плазмі крові: DRB1*13:02 були пов'язані з підвищеним вірусним навантаженням, тоді як DRB1*12:01 показали значно менші рівні ВІЛ РНК та обмежили домінуючу відповідь Т-клітин на HIV Gag p24. Ranasinghe S. et al.(2013) [345] підтверджують гіпотезу про суттєвий вплив HLA-DRB1 на контроль реплікації ВІЛ і демонструють чіткий зв'язок алелей HLA-DRB1 з віремією ВІЛ. В дослідженні цих авторів HLA-RB1*15:02 асоціювався з низькою віремією, а HLA-DRB1*03:01, навпаки, з високою.

В.Julg et al.(2011) [266] показали захисну дію гену DRB1*13:03 відносно вірусу гепатиту В у пацієнтів з ВІЛ, яка за результатами дослідження не залежала від етнічної приналежності, статі та вірусного навантаження. Однак, ці дані суперечливі та потребують уточнення, враховуючи відмінності в асоціаціях HLA-DRB1 з розвитком захворювань та з прогресуванням ВІЛ-інфекції залежно від регіональних особливостей.

Є роботи, що підтверджують роль HLA-DRB1 при розвитку опортуністичних інфекцій. Так, E. Sundqvist et al.(2014) [389] визначили сильний зворотний зв'язок гаплотипу HLA-DRB1*15 з кількісним вмістом JC-вірусу

(JCV) у сироватці крові пацієнтів з ВІЛ і, таким чином, встановили захисну дію означеного гаплотипу проти розвитку прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії. Ряд досліджень свідчить про наявність асоціацій між деякими специфічними характеристиками HLA та сприйнятливістю до туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [221, 395, 334]. А. Н. De Sorrentino et al. (2005) [346] пов'язують наявність DRB1*08 з високим ризиком розвитку неврологічних опортуністичних захворювань, головним чином з розвитком церебрального токсоплазмозу. Однак мала чисельність вибірки в роботі потребує подальших досліджень у цьому напрямку.

Резюме.

В Україні ВІЛ-інфекція має характер епідемії. Нові діагностовані випадки ВІЛ-інфекції в двох країнах – Росії та Україні – складають 73 % від цього показника у Європі та 92 % від нових випадків, виявлених у Східно-Європейському регіоні. В Дніпропетровській області показники нових випадків ВІЛ-інфекції, СНІД та смертності від захворювань, зумовлених СНІД, на кінець 2017 року знов почали зростати та значно перевищують аналогічні загальнодержавні показники, що потребує розширення діагностичних можливостей, профілактичних заходів, та своєчасного призначення адекватного лікування відповідно «Fast Track» стратегії ООН.

Головною причиною летальності пацієнтів зі СНІД залишаються опортуністичні інфекції, значна частина яких представлена патологією ЦНС. Найбільш розповсюдженими серед останніх є туберкульоз нервової системи, церебральний токсоплазмоз та грибкові менінгоенцефаліти. На сьогоднішній день існують певні труднощі, пов'язані із своєчасним виявленням, диференційною діагностикою та прогнозуванням неврологічних захворювань ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. На шляху розв'язання проблеми слід приділяти увагу пошуку доступних діагностичних та прогностичних маркерів, враховуючи те, що опортуністичні інфекції є найбільш актуальною проблемою у країнах з низьким економічним рівнем та перехідною економікою. За даними

огляду сучасної медичної літератури, перспективними мають бути дослідження біохімічних складових спинномозкової рідини, зокрема β 2-мікроглобуліну, інтерферону- γ та основного білку мієліну, як маркерів різних ланок патогенезу ВІЛ-інфекції: запалення, імунопатології та нейродегенерації. Не виключно, що їх співставлення з демографічними та загально-клінічними лабораторними характеристиками підвищить їх предикторні можливості. Існуючі відомості про асоціації поліморфізму гену HLA-DRB1 з прогресуванням ВІЛ та ризиком деяких опортуністичних захворювань потребують подальшого вивчення предикторних можливостей варіацій алелей DRB1 при ВІЛ-асоційованих ураженнях ЦНС.

РОЗДІЛ 2

ХАРАКТЕРИСТИКА КОГОРТИ СПОСТЕРЕЖЕННЯ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика когорти спостереження

Дисертаційне дослідження методологічно ґрунтувалось на використанні системного підходу до комплексу досліджень, проведених серед пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями центральної нервової системи (ЦНС) і визначалось поставленою метою і конкретними завданнями роботи.

Всього до дослідження було залучено 701 осіб, з яких 674 – ВІЛ-позитивних пацієнтів. Четверту клінічну стадію ВІЛ інфекції та ВІЛ-асоційовані захворювання ЦНС мали 482 пацієнти (71,5 %), у тому числі 451 хворий (основна група дослідження) був госпіталізований у відділення міської клінічної лікарні №21 м. Дніпра (м. Дніпропетровськ) та у відділення обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом в 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 четвертої клінічної стадії ВІЛ-інфекції [1]. Усі пацієнти мали відповідні записи у медичних картках.

Серед 451 пацієнта основної групи дослідження з ВІЛ-асоційованими захворюваннями нервової системи 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, залучені до дослідження ($n=31$), 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).

Розподіл пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями нервової системи за віком, представлений у таблиці 2.1, свідчить про переважання серед

обстежених хворих осіб найбільш активного працездатного віку (25-49 років) – 417 (86,5 %), що наголошує соціальну значимість проблеми.

Таблиця 2.1 – Розподіл хворих на ВІЛ з захворюваннями ЦНС за віком, n (%)

Групи спостереження	Вікові групи (роки)*			
	18-24	25-49	50-59	≥60
Основна (n=451)	8 (1,8%)	390 (86,5%)	50 (11,1%)	3 (0,6%)
Група амбулаторного спостереження (n=31)	1 (3,2%)	27 (87,1%)	2 (6,5%)	1 (3,2%)
Разом (n=482)	9 (1,9%)	417 (86,5%)	52 (10,8%)	4 (0,8%)
Примітка. * – вікові групи дорослих пацієнтів відповідно до груп офіційної статистики ВООЗ та регіональних організацій з профілактики та боротьби зі СНІД				

Критерії включення пацієнтів основної групи у дослідження: вік старше 18 років; згода на участь в дослідженні і виконання всіх необхідних діагностичних процедур; встановлений діагноз ВІЛ-інфекції та захворювань ЦНС, зумовлених ВІЛ.

Критерії виключення: вік менше 18 років; відмова пацієнта брати участь у дослідженні; вагітність; наявність декомпенсованих соматичних захворювань; онкологічної патології, не асоційованої з ВІЛ-інфекцією; сумнівна верифікація опортуністичних інфекцій ЦНС.

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

- визначення показників вірусного навантаження ВІЛ РНК, інтерферону гамма, основного білка мієліну та β 2-МГ у СМР та плазмі крові - 48 пацієнтів;
- морфологічне дослідження автопсійного матеріалу хворих, які померли від неврологічних захворювань - 191.

З метою виявлення когнітивної дисфункції у ВІЛ-позитивних пацієнтів до дослідження були залучені 95 пацієнтів, 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 центрах

з профілактики і боротьби зі СНІД та не мали на час обстеження клінічних ознак захворювань ЦНС.

Для визначення впливу поліморфізму алелей гену HLA-DRB1 на перебіг ВІЛ-інфекції та розвиток ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС у дослідження було залучено 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, індикаторні для 4 клінічної стадії захворювання без ураження ЦНС (n=21). Для порівняння використовувались дані розподілу генів DRB1-локусу по системі HLA II класу серед ВІЛ-негативних жителів Придніпров'я (В. В. Маврутенков, Л. Р. Шостакович-Корецька, 2007) [67].

Всі 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 (див. відповідні розділи 3, 4, 5, 6).

Дизайн дослідження передбачав виявлення основних закономірностей перебігу захворювання як у виділених групах хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС в цілому, так і в розрізі окремих нозологічних форм ураження ЦНС та наслідків хвороби (вижив, помер).

Кількісні характеристики груп пацієнтів, які були залучені до дослідження, представлені в табл. 2.2.

Таблиця 2.2 – Види дослідження та кількісні характеристики груп, які досліджувались в роботі

Вид дослідження		Кількість спостережень (n)
Дослідження епідеміологічних, демографічних, клінічних та стандартних лабораторних характеристик госпіталізованих пацієнтів Дніпропетровського обласного та міського центрів з боротьби та профілактики зі СНІД з неврологічними захворюваннями, асоційованими з ВІЛ-інфекцією - основна група		451
Дані лабораторії МКЛ №21, у т.ч., ІФА дослідження β 2-МГ в крові та СМР ОБМ у СМР ІФН- γ в крові та СМР	з числа пацієнтів основної групи з неврологічними захворюваннями	48
	групи порівняння (без неврологічних захворювань):	
	пацієнти з 1-2 клінічними стадіями ВІЛ	30
	пацієнти з 3 клінічною стадією ВІЛ	28
	пацієнти з 4 клінічною стадією ВІЛ без неврологічних захворювань	39
	Донори	20
	ВІЛ(-) реконвалесценти після перенесених менінгітів за умов санації СМР	7
	Загальна чисельність груп порівняння у даному дослідженні	124
Дані лабораторії обласного центру боротьби та профілактики зі СНІД: пацієнти з числа основної групи з неврологічними захворюваннями ПЛР дослідження ВІЛ РНК в плазмі крові та СМР		48
Дані результатів тестування пацієнтів для виявлення когнітивної дисфункції на базі Дніпропетровського обласного та міського центрів з боротьби та профілактики зі СНІД (ЦПБС) (амбулаторні пацієнти)		95
Дані генетичного дослідження: типування DRB1 алелей методом ПЛР, лабораторія ДЦ ДМА м. Дніпро	пацієнти з неврологічними захворюваннями ЦНС в анамнезі, у т.ч. церебральний токсоплазмоз	31
	група порівняння: пацієнти з 4 клінічною стадією ВІЛ без неврологічних захворювань	39
Дані морфологічного дослідження автопсійного матеріалу на базі патологоанатомічних відділень МКЛ №21 та обласної дитячої клінічної лікарні м. Дніпро з числа пацієнтів основної групи, які померли від неврологічних захворювань;		191
Всього залучено до дослідження		701

Групи порівняння формувалися з числа:

- ВІЛ-позитивних пацієнтів без захворювань ЦНС (головного мозку) – 97, в тому числі 30 пацієнтів з 1-2 клінічними стадіями ВІЛ, 28 – з 3 стадією, 39 – з 4 стадією ВІЛ (дисеміновані мікози без ураження ЦНС; хронічна герпетична інфекція; рецидивуючі бактеріальні пневмонії; цитомегаловірусний ретиніт; пневмоцистна пневмонія; ВІЛ-асоційована нефропатія).

- ВІЛ-негативних пацієнтів - реконвалесцентів після перенесених менінгітів за умов санації СМР – 7 осіб;

- донорів – 20 осіб.

Групи порівняння також статистично не відрізнялись за демографічними показниками від загальної групи ВІЛ-інфікованих пацієнтів з захворюваннями ЦНС.

Від всіх пацієнтів було отримано письмову згоду на проведення дослідження.

2.2 Методи дослідження

2.2.1 Визначення наявності ВІЛ-інфекції і стадії захворювання

Детекція ВІЛ здійснювалась за допомогою серологічних реакцій в сертифікованій лабораторії імуноферментних досліджень МКЛ №21 м. Дніпра (Свідоцтва про атестацію вимірювальної лабораторії №001882 2011-2014р., №002593 2012-2016р., №003638 2014-2017р.). Антитіла до ВІЛ виявляли методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем «НПК «ДИАПРОФ-МЕД» (Україна). Тест-система призначена для виявлення сумарних антитіл IgM, IgA, Ig G до ВІЛ 1 та 2 типів у сироватці або плазмі крові методом імуноферментного аналізу («сандвіч»-варіанту з використанням біотин-стрептовідинового підсилення специфічного сигналу), в тому числі в ранньому періоді ВІЛ-інфекції. 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. Імуноферментне дослідження проводилось з використанням полуавтоматичного імуноферментного аналізатора «Immunochem 2100» (США, №501020009CSE, початок експлуатації 2009).

Кількісне визначення ВІЛ РНК в плазмі крові (ЕДТА) та СМР здійснювалось на приладі Abbott m2000sp та ампліфікаторі Abbott Real-time m2000rt (США, № SN – 275020648, випуск 2008 р.) з використанням набору реагентів для ампліфікації Abbott RealTime HIV-1 в сертифікованій лабораторії Дніпропетровського обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІД.

Дослідження Т-клітинної ланки імунітету (CD4+, CD3+, CD45+) проводили шляхом імунофенотипування моноклональними антителами з подальшим аналізом за методом проточної лазерної цитометрії з використанням прибору для проточної цитофлюориметрії «Becton Dickinson» («Becman Coulter», США), з 2013 р. - цитометричної системи FC 500 («Becman 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» («Becman Coulter» США).

Постановка діагнозу ВІЛ та ВІЛ-асоційованих захворювань центральної нервової системи базувалась на міжнародній класифікації хвороб 10 перегляду відповідно шифрам: ((B20—B24) хвороби, зумовлені вірусом імунодефіциту людини [ВІЛ]), у т.ч., (B20) хвороба, зумовлена ВІЛ, яка проявляється інфекційними та паразитарними захворюваннями; (B22.0) хвороба, зумовлена ВІЛ з проявами енцефалопатії.

Критерії діагностики клінічних стадій ВІЛ відповідали рекомендаціям ВООЗ [172, 214] та клінічному протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, затвердженому наказом МОЗ України №551 від 12.07.2010 р. [76].

Згідно з клінічним протоколом антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків (2010), 1 клінічна стадія ВІЛ-інфекції реєструвалась при наявності персистуючої генералізованої лімфаденопатії, або відсутності

симптомів у ВІЛ-позитивних пацієнтів. Друга клінічна стадія ВІЛ діагностувалась при наявності однієї або декількох клінічних ознак (хвороб): помірної незрозумілої втрати ваги (<10 %), рецидивуючої інфекції дихальних шляхів (синуситу, тонзиліту, середнього отиту, фарингіту), НЗV, ангулярного хейліту, рецидивуючої виразки в роті, папульозного сверблячого дерматиту, грибкової інфекції нігтів, себорейного дерматиту. Третя клінічна стадія ВІЛ-інфекції діагностувалась у пацієнтів при наявності: невизначеної сильної втрати ваги (> 10 %), невизначеної хронічної діареї протягом більше 1 місяця, стійкого підвищення температури тіла більше 1 місяця, стійкого орального кандидозу, волосистої лейкоплакії, важких бактеріальних інфекцій, (пневмонія, емпієма, піоміозит, кісткова або суглобова інфекція, менінгіт, бактеріємія), гострого некротичного виразкового стоматиту, гінгівіту або пародонтиту, невизначеної анемії (<80 г/л), нейтропенії (<0,5×10⁹/л) і / або хронічної тромбоцитопенії (<50×10⁹/л). Четверта клінічна стадія включала: атрофію, пневмоцистну (jirovesii) пневмонію, повторну важку бактеріальну пневмонію, хронічну інфекцію ВПГ (більше одного місяця або вісцеральну форму будь-якої локалізації), кандидоз стравоходу або трахеї, бронхів або легень, легеневий та позалегенеєвий туберкульоз, саркому Капоші, цитомегаловірусну інфекцію (ретиніт або інфекцію інших органів), токсоплазмоз центральної нервової системи, ВІЛ-енцефалопатію, позалегенеєвий криптококоз, включаючи менінгіт, розповсюджену нетуберкульозну мікобактеріальну інфекцію, прогресивну мультифокальну лейкоенцефалопатію, хронічний криптоспоридіоз, хронічний ізоспороз, дисеміновані мікози, лімфому (церебральну або В-клітинну не-Ходжкіна), симптоматичну ВІЛ-асоційовану нефропатію, ВІЛ-кардіоміопатію, рецидивуючу септицемію (у тому числі сальмонельозну нетифоїдну), інвазивний рак шийки матки, атипівий розсіяний лейшманіоз.

Пацієнти з наявністю індикаторних для 4 клінічної стадії ВІЛ-інфекції захворювань ЦНС (головного мозку), склали основну групу дослідження.

2.2.2 Методи верифікації ВІЛ-асоційованих інфекційних уражень головного мозку

Для ідентифікації опортуністичних захворювань ЦНС, асоційованих з ВІЛ, в роботі використовувалися методи, наведені в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 – Опортуністичні захворювання ЦНС у пацієнтів основної групи дослідження та методи їх верифікації

Захворювання	Методи діагностики	Результати
Токсоплазмоз ЦНС (токсоплазмозний енцефаліт)	ПЛР: ампліфікація ДНК <i>Toxoplasma gondii</i> , виключення можливої наявності ДНК інших збудників - ЕБВ, (не виключена лімфома ЦНС); МБТ	Виявлення ДНК <i>Toxoplasma gondii</i> в СМР
	Нейровізуалізація: КТ, МРТ (в комплексі з іншими лабораторними ознаками)	Дві та більше кільцеподібні тіні вогнищ з набряком, підсилені контрастною речовиною, частіше в сірій речовині, корі або базальних гангліях
	Як допоміжний метод у комбінації з визначенням інших маркерів токсоплазмозу НС: серологічна діагностика з використанням тест-системи для ІФА «DIA-Тохо-IgG» («Діапроф-Мед» (Україна))	Визначення антитіл IgG до <i>Toxoplasma gondii</i>
	Терапія триметоприм/сульфаметоксазол ТМП-СМК (емпіричне призначення) (5мг/кг триметоприма і 25 мг/кг сульфаметоксазолу), в/в 2 рази на добу [3]	Позитивна динаміка клінічних симптомів та зменшення змін при МРТ через 7-14 днів.
Мікотичні менінгіти, викликані грибами <i>Cryptococcus</i> та <i>Candida</i>	Мікроскопія мазка СМР, визначення характерної морфологічної форми спор і гіфів. Мікроскопія фарбованого препарату для визначення дріжджів, пофарбованого індійською тушшю для визначення <i>Cryptococcus</i>	Верифікація дріжджових грибів, у т.ч., роду <i>Candida</i> та <i>Cryptococcus</i>
	Мікробіологічний метод. СМР інокулювали на середовище Сабуро (для виявлення <i>Candida spp.</i>) Мікроскопія тонких мазків спрямована на виявлення похідних дріжджовмісних клітин та псевдогіфів. Визначення виду базувалося на біохімічних властивостях грибів.	Виявлення колоній та видова ідентифікація грибів роду <i>Candida</i> та <i>Cryptococcus</i>
	ПЛР	Виявлення ДНК <i>Candida</i>

Продовження таблиці 2.3

Захворювання	Методи діагностики	Результати
Туберкульоз ЦНС	МРТ (в комплексі з іншими ознаками)	Набряк, позитивний мас-ефект: збільшення об'єму шлуночків або відсутність змін
	Мікроскопія мазку СМР, та/або постмортального матеріалу окрашеного по Цилію - Нільсену на наявність кислотостійких бактерій	Виявлення МБТ
	Культуральний метод. СМР на твердому яєчному поживному середовищі Левенштейна — Йенсена або на рідкому середовищі Міддлбрука з використанням системи ВАСТЕС 960 MGIT	Виявлення чистої культури МБТ
	ПЛР: ампліфікація нуклеїнової кислоти МБТ ТБ - Xpert®MTB / RIF-аналіз	Виявлення ДНК МБТ та резистентності до рифампіцину
Енцефаліти ЦМВ, ЕБВ, ВПГ	ПЛР СМР: ампліфікація нуклеїнової кислоти (ДНК) ЦМВ, ЕБВ, ВПГ	Виявлення в СМР ДНК ЦМВ, ЕБВ, ВПГ.
	Серологічна діагностика з використанням тест-систем для ІФА виробництва «Діапроф-Мед» (Україна) (використовувалась як допоміжний метод у комбінації з визначенням інших маркерів)	анти-СМВ- IgM, G анти -VCA-IgM, G анти- EA-IgM, G анти- HSV1,2- IgM, G
Всі захворювання (померлі хворі), постмортальна діагностика (підтвердження або встановлення діагнозу)	Автопсія, візуалізація макроскопічних змін, гістоморфологічне дослідження та мікрофотографування матеріалу тканини головного мозку. Проведено в патологоанатомічному відділенні міської клінічної лікарні №21 м. Дніпра та в Обласному педіатричному патологоанатомічному бюро м. Дніпропетровська спільно з лікарями-морфологами Т.В.Усенко та В.О. Логвіненко	Виявлення гранульом, зон казеозного некрозу при туберкульозі, колоній грибкових спор при мікозах НС, псевдоцист та трофозоїтів токсоплазми при токсоплазмозному енцефаліті,
Бактеріальні гнійні менінгіти	Мікробіологічне культуральне дослідження СМР	Виявлення <i>Str. Pneumonia</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Staph haemolyticus</i> , <i>S. pyogenes</i>

Ампліфікація нуклеїнових кислот: *Mycobacterium (M.) tuberculosis*, *Toxoplasma gondii*, *Herpesviridae* (EBV, CMV, HSV1,2) проводилась у відділі молекулярно-генетичних досліджень (к. біол. наук Т. В. Маврутенкова) Діагностичного центру ДМА (Свідоцтво про атестацію №ПЧ07-0/1781-2015); ТБ - Xpert®MTB / RIF-аналіз (в лабораторії Дніпропетровського обласного клінічного лікувально-профілактичного об'єднання «Фтизіатрія» з 2012 р.); ІФА:

визначення IgG, IgM до *T. gondii*, EBV, CMV, HSV1,2 з використанням імуноферментних тест-систем «Діапроф-Мед» (Україна); IgG+IgM (сумарні) до *M. tuberculosis* АТ-Туб-Бест («Вектор-Бест», РФ) (в лабораторії МКЛ №21 та ОЦПБС).

Кількісне визначення рівня основного білка мієліну, інтерферону- γ та β 2-мікроглобуліну в плазмі крові та СМР проводилось за допомогою «сендвич» варіанту твердофазного імуноферментного аналізу [32, 191] на імуноферментному аналізаторі «Immunochem 2100» (США, №501020009CSE) в сертифікованій лабораторії імуноферментних досліджень МКЛ №21 м. Дніпра (Свідоцтва про атестацію вимірювальної лабораторії №001882 2011-2014р., №002593 2012-2016р., №003638 2014-2017р.)

2.2.3 Визначення рівня основного білка мієліну в спинномозковій рідині ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ураженням головного мозку

Кількісне визначення рівня основного білка мієліну (ОБМ) в СМР пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та у ВІЛ-негативних реконвалесцентів після перенесених менінгітів за умов санації СМР проводилось за методом імуноферментного сендвич-аналізу з використанням набору реагентів для кількісного визначення ОБМ в спинномозковій рідині («Beckman Coulter», США), заснованому на твердофазному двокроковому «сендвич» варіанті. В аналізі стандарти, контролю та зразки СМР інкубували в мікротитрувальних лунках, вкритих антитілами до людського основного білка мієліну (МВР).

Після інкубації та промивання в лунки додавали антитіла до людського основного білка мієліну (МВР), кон'юговані з пероксидазою хрому (мічені) та інкубували. Після другої інкубації та промивання в лунки додавали розчин субстрату 3,3',5,5'-тетраметилбензідіну (ТМВ). На останок додавали кислотний гальмуючий розчин. Ступінь ферментативного обміну субстрату визначали спектрофотометрично поглинанням подвійної довжини хвилі при вимірі поглинання 450 нм та між 600 та 630 нм. Поглинання вимірювалось прямо пропорційно концентрації ОБМ у зразках. Набір стандартів ОБМ

використовувався для побудови стандартної кривої поглинання порівняно з концентрацією ОБМ. Концентрація ОБМ в зразках розраховувалась з цієї стандартної кривої.

2.2.4 Визначення рівня β -2 мікроглобуліну в крові та у спинномозковій рідині ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ураженням головного мозку

Концентрацію β 2–МГ визначали імуноферментним методом за допомогою тест-систем B2MG ELISA фірми «DRG» (США), заснованому також на принципі твердофазного імуноферментного аналізу із ферментним зв'язуванням («сендвич» варіант). При аналізі використовувались унікальні моноклональні антитела, спрямовані проти окремої антигенної детермінанти інтактної молекули β -2МГ. Моноклональні антитела миші проти β -2МГ використовувались для імобілізації в твердій фазі (на лунках для мікротипування). Овечі анти- β -2МГ були розміщені у кон'югаті антитіло-фермент (пероксидази хрому). Розведеному зразку, який тестувався, надавали можливість спочатку взаємодіяти з імобілізованим антитілом протягом 30 хвилин при 37°C. Потім додавали овечій анти- β -2МГ кон'югат з пероксидазою хрому, який взаємодіяв з імобілізованим антигеном протягом 30 хвилин при 37°C, внаслідок чого молекули β -2МГ утримувались між твердою фазою та антитілами, зв'язаними з ферментами. Лунки промивали водою для видалення незв'язаних помічених антитіл. Додавали розчин субстрату 3,3',5,5'-тетраметилбензідіну (ТМВ) та інкубували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі, що призводить до синього забарвлення. Забарвлення припинялось при додаванні гальмуючого розчину, колір якого змінювався на жовтий. Концентрація β -2МГ визначалась прямо пропорційно інтенсивності кольору зразка, що тестувався. Абсорбцію вимірювали спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм.

2.2.5 Визначення інтерферону- γ у крові та у спинномозковій рідині ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ураженням головного мозку

Дослідження проводилось у сертифікованій клініко-діагностичній лабораторії МКЛ №21 ім. проф. О. Г. Попкової м. Дніпро (Дніпропетровська) з використанням набору реагентів «гамма-інтерферон-ИФА-бест» (ЗАО «Вектор-бест») за методом, заснованому на твердофазному «сендвіч» варіанті імуноферментного аналізу із застосуванням моно- і поліклональних антитіл до інтерферону-гамма людини.

У лунках планшету, при додаванні досліджуваного зразка під час першої інкубації відбувається зв'язування ІФН- γ з моноклональними антитілами, іммобілізованими на внутрішній поверхні лунок. Після зв'язування ІФН- γ взаємодіє під час другої інкубації з біотинільованими поліклональними антитілами до гамма-інтерферону людини (кон'югат №1). На третій стадії біотин в складі кон'югату №1 взаємодіє зі стрептавідином, кон'югованим з пероксидазою хрому (кон'югат №2). Під час інкубації з розчином 3,3',5,5'-тетраметилбензідіну відбувається фарбування розчину в лунках. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації ІФН- γ в аналізованих пробах. Після вимірювання оптичної щільності розчину в лунках на підставі каліброваного графіка розраховується концентрація гамма-інтерферону в аналізованих зразках.

Забір матеріалу (крові та СМР) для дослідження ОБМ, β -2МГ, ІФН- γ проводився одночасно в перші дні госпіталізації до початку призначення АРТ та етіотропної терапії нейроінфекцій у відділеннях міської клінічної лікарні №21 та ОЦПБС м. Дніпра.

2.2.6 Гістологічний метод визначення патологічних змін тканини мозку

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). Оцінка результатів гістологічного дослідження проводилась разом із науковим консультантом, д. мед. н., професором Л.Р. Шостакович-Корецькою.

Основні етапи приготування гістологічних препаратів автопсійного матеріалу тканини мозку включали:

1) взяття матеріалу; 2) фіксацію 10 % розчином формаліну; 3) промивку у воді; 4) зневоднення шляхом проведення матеріалу через спирти зростаючої міцності; 5) ущільнення заливкою в парафін; 6) приготування зрізів на мікротомі; 7) фарбування гематоксилін-еозином 8) мікроскопію зразків тканини мозку при збільшенні $\times 150$ та $\times 600$; висновок відносно зрізів. 9) мікрофотографування.

2.2.7 Типування гену HLA - DRB1 II класу у ВІЛ-інфікованих хворих

Типування гену DRB1 проводили за допомогою ПЛР, так званим варіантом сиквенс-специфічних праймерів (PCR-SSOP). Дослідження здійснювалося з використанням наборів «HLA-ДНК-ТЕХ» («ДНК-Технологія», РФ), призначеними для визначення специфічностей головного комплексу гістосумісності людини на рівні генів методом полімеразної ланцюгової реакції в біологічному матеріалі (в дослідженні – венозна кров) з використанням визначаючих ампліфікаторів. Дослідження складалось з наступних етапів: виділення ДНК (пробопідготовка) та ПЛР- ампліфікація в режимі реального часу з використанням ампліфікатору (iCycler iQ5, Bio-Rad) Геномну ДНК одержували з лімфоцитів венозної крові, стабілізованої ЕДТА. Комплект реагентів для типування генів DRB1 головного комплексу гістосумісності людини призначений для одночасного визначення 13 груп алелей гену DRB1: *01, *03, *04, *07, *08, *09, *10,*11, *12, *13, *14, *15,*16. (А 02, 05, 17, 19) Технічне виконання аналізу здійснене у відділі молекулярно-генетичних досліджень (к. біол. наук Т. В. Маврутенкова) Діагностичного центру ДМА.

2.2.8. Оцінка когнітивних порушень

Оцінка ментального статусу проводилась за результатами проходження 2 тестів: MMSE та «малювання годинника».

Проведення тесту MMSE триває від 5 до 10 хвилин і вивчає такі функції, як увага та розрахунок, мова, сприйняття, здатність виконувати прості команди та орієнтацію [91, 223, 337]. Обстеження проводилось за інструкцією, та включало оцінювання наступних функцій.

1. Орієнтування в часі (0-5 балів). Пацієнта просять повністю назвати сьогоднішнє число, місяць, рік і день тижня. Максимальний бал (5) дається, якщо пацієнт самостійно і правильно називає число, місяць і рік. Кожне додаткове питання - зниження результату на 1 бал.

2. Орієнтування в місці (0-5 балів). Задається питання: «Де ми знаходимося?» Хворий повинен назвати країну, область, місто, установу в якій відбувається обстеження, поверх. Кожна помилка або відсутність відповіді знижує оцінку на один бал.

3. Сприйняття (0-3 бали). Пацієнту дається інструкція: "Повторіть і постарайтеся запам'ятати три слова: олівець, будинок, копійка". Правильне повторення слова оцінюється в один бал для кожного зі слів лише при першому повторенні.

4. Концентрація уваги (0-5 балів). Серійний рахунок: пацієнта просять послідовно 5 разів віднімати 7 зі 100. Кожна помилка знижує оцінку на один бал.

5. Пам'ять (0-3 бали). Пацієнта просять згадати слова, які заучували в п.3. Кожне правильно назване слово оцінювалось в один бал.

6 Мова (0-3 бали). Показують ручку і запитують: «Що це таке?», аналогічно - годинник. Кожна правильна відповідь оцінюється в один бал. Просять хворого повторити складну в граматичному відношенні фразу «Ніяких якщо, і чи але» Правильне повторення оцінюється в один бал.

7. Виконання завдання, яке передбачає послідовне здійснення трьох дій (0-3 бали). Дається інструкція: «Візьміть правою рукою аркуш паперу, складіть його вдвічі і покладіть на стіл». Кожна дія оцінюється в один бал.

8. Самостійне написання осмисленого і граматично закінченого речення. (0-2 бали).

9. Завдання перемалювати рисунок зі зразка (два пересічних п'ятикутника з рівними кутами) на нелінійованому папері (0-1 бал). Якщо при перемальовуванні виникають просторові спотворення або нестиківка ліній, завдання вважається невиконаним.

Загальний результат тесту MMSE оцінювався за кількістю набраних балів [225]:

28 – 30 – немає порушень когнітивних функцій;

24 – 27 – переддементні когнітивні порушення;

20 – 23 – деменція легкого ступеню;

11 – 19 – деменція помірного ступеню;

0 – 10 – важка деменція.

Тест «малювання годинника» [284, 323] є одним з найпоширеніших та найпростіших нейропсихологічних методів тестування, за допомогою якого можливо досить швидко дослідити організацію довільної діяльності та просторову функцію вищої психічної діяльності. Тест направлений на визначення виконавчої когнітивної функції [265].

Пацієнту пропонувалось намалювати годинник, стрілки якого вказували на певний час. У нормі пацієнт малює коло, розставляє всередині нього цифри від 1 до 12 в правильному порядку з рівними інтервалами, зображує 2 стрілки (годинникову коротше, хвилинну довше), що починаються в центрі і показують заданий час. Будь-яке відхилення від правильного виконання тесту – ознака когнітивної дисфункції:

– «ідеально»: числа від 1 до 12 розставлені правильно; годинник має дві стрілки і показує правильний час (6 балів);

– невеликі видимі просторові помилки: інтервали між числами нерівні; числа намальовані поза колом; повертав лист під час малювання таким чином, що деякі числа виявилися перевернутими догори ногами; намальовані лінії для орієнтації («спиці») (5 балів);

– помилка в позначенні часу (рисунок годин візуально і просторово виглядає нормально): пропущена одна стрілка; час написаний словами; час не відзначено (4 бали);

– візуальна просторова дезорганізація середнього ступеня, у зв'язку з чим неможливо правильно відобразити час: порушення розташування середнього ступеня; пропущені числа; персеверація: повторно малює коло, продовжує ставити цифри після 12 (13, 14, 15 і т. д.); розташування проти годинникової стрілки; дизграфія: нечитабельне (3 бали);

– виражена видима просторова дезорганізація: як описано в п. 4, тільки порушення більш виражені (2 бали);

– годинник не намальований (крім депресії і психотичного стану): неможливо зробити раціональну спробу намалювати годинник; немає подібності з годинником; пацієнт пише слова або назви (1 бал).

2.3 Антиретровірусна терапія

Серед 451 пацієнтів основної групи отримували АРТ 178 (39,5 %) хворих. У 80 з 178 (44,9 %) пацієнтів тривалість АРТ до маніфестації неврологічних проявів не перевищувала 6 місяців, що не дало можливості зробити аналіз щодо результатів антиретровірусної терапії в основній групі.

Частота призначення препаратів АРТ (від загальної кількості пацієнтів, які отримували АРТ):

AZT – 75 (42,1 %);

ЗТС – 144 (80,9 %);

TDF – 74 (41,6 %);

LPV/r – 115 (64,6 %);

EFV – 81 (45,5 %);

FTC – 33 (18,5 %);

NVP – 8 (4,5 %);

ABC – 38 (21,3 %).

Частота призначення схем АРТ наведена в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4 – Частота призначення схем АРТ пацієнтам основної групи дослідження

№ за/п	Схеми АРТ	Всього, n = 178 (%)
1	ABC+3TC+NVP	1 (0,6 %)
2	ABC+3TC+EFV	12 (6,7 %)
3	ABC+3TC+LPV/r	17 (9,6 %)
4	AZT+3TC+EFV	32(18,0 %)
5	AZT+3TC+LPV/r	41 (23,1 %)
6	AZT+3TC+NVP	2 (1,1 %)
7	TDF+3TC+EFV	17 (9,6 %)
8	TDF+FTC+EFV	20 (11,2 %)
9	TDF+3TC+LPV/r	21(11,8 %)
10	TDF+FTC+LPV/r	13 (7,3 %)
11	TDF+3TC+NVP	2 (1,1 %)

Оцінку сумарного індексу проникнення препаратів (CPE) схем АРТ у ЦНС проводили згідно із запропонованою в роботі N. M. Robbins et al. (2016) [352] системою, яка базувалась на визначенні CPE як «бінарної змінної вище та нижче медіанних значень» суми індексів проникнення кожного з препаратів схеми (S. Letendre, 2008) [288], з доповненням у 2014 р. CPE ≤ 7 визначався як низький індекс, а CPE ≥ 8 – як високий. Препарати, які входили до складу призначених схем, аналізувались за наступним принципом: проникнення в ЦНС різко вище середнього (Зидовудін (AZT), Невирапін (NVP), Долутергравір (DTG)) мали індекс 4; вище середнього (Абакавір (ABC), Емтріцитабін (FTC), Ефавіренз (EFV), Лопінавір (LPV)) – індекс 3; середнє (Ламивудин (3TC)) –індекс 2 та нижче середнього (Тенофовір (TDF)) – індекс 1.

В разі діагностування лікарями фтизіатрами туберкульозу, у т.ч., нервової системи, пацієнти були переведені в протитуберкульозні заклади, де отримували лікування.

Лікування опортуністичних інфекцій призначалось згідно прийнятих міжнародних стандартів лікування, визначених в клінічному протоколі «Діагностика та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків» та настанов: «Профілактика, діагностика та лікування опортуністичних інфекцій та супутніх хвороб у ВІЛ-інфікованих осіб [74], «Рекомендації з профілактики та лікування опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків» (Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, (2009-2017)) [172].

При підозрі на церебральний токсоплазмоз (*Toxoplasma gondii*) та його підтвердженні, за відсутності реєстрації піриметаміну в Україні в період дослідження, призначався триметоприм-сульфаметоксазол (ТМП-СМК): ТМП по 5 мг/кг та СМК по 25 мг/кг внутришньовенно (в/в) 2 р. на добу 6 тижнів за умов покращення клінічних та рентгенологічних показників, потім - підтримувальна терапія: ТМК-СМК по 480 мг перорально 2 р. до стабілізації вмісту CD4+ клітин на рівні >200 клітин/мкл у відповідь на АРТ.

При мікотичних ураженнях ЦНС: 1) інвазивний кандидоз (*Candida albicans*): флуконазол 600 мг в/в 1р. на добу ≥ 2 тижні; при ідентифікації *Candida* інших видів: флуконазол 800 мг 1 р.на добу в/в ≥ 2 тижні; 2) криптококоз (*Cryptococcus neoformans*) або ко-інфекція (*Candida* + *Cryptococcus*) та невизначені дріжджоподібні мікози: амфотерицин В 0,7 мг/кг + флуконазол 800 мг 1 р. на добу в/в, потім флуконазол 400 мг 1 р. на добу п/о 10 тижнів, потім флуконазол 200 мг п/о 1 р. на добу тривало (до стабілізації вмісту CD4 клітин на рівні ≥ 100 клітин/мкл протягом ≥ 3 -х місяців та пригнічення РНК ВІЛ внаслідок ефективної АРТ.

При енцефалітах, зумовлених ВПГ: ацикловір 10 мг/кг в/в 3 р. на добу, або цимевен 5 мг/кг в/в 2 р. на добу 3 тижні, потім по 5мг/кг в/в 1 р. на добу

При ЦМВ, ЕБВ енцефалітах: ганцикловір (цимевен) 5 мг/кг в/в 2 р. на добу 3 тижні, потім по 5мг/кг в/в 1 р. на добу щоденно до зникнення симптомів неврологічного захворювання.

Види лікування, які непередбачені клінічним протоколом та настановою, не використовувались.

2.4 Статистична обробка отриманих результатів

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакетів прикладних програм STATISTICA v.6.1 (StatSoft, США) (серійний номер AGAR909E415822FA), SPSS v.17.0, MedCalc v.11.5.0 (free trial; режим доступу: <https://medcalc-statistical-software.soft32.com/>). З урахуванням закону розподілу кількісних ознак (оцінка проводилася за критерієм Шапіро-Уїлка) використовували параметричні і непараметричні характеристики і методи порівняння: для нормального закону розподілу – середнє арифметичне (M), стандартну похибку (m), стандартне відхилення (SD), 95 % довірчий інтервал для середнього (95 % ДІ), критерії Стьюдента (t) і Фішера (F); в інших випадках – медіану (Me), інтерквартильний розмах (interquartile range - IQR), критерій Манна-Уїтні (U). Множинні порівняння проводились за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA і Краскела-Уоліса (H) з попарним порівнянням за критеріями Стьюдента з поправкою Бонфероні, Дункана або Даннетта відповідно. Порівняння відносних показників проводили за двостороннім точним критерієм Фішера (Fisher's Exact Test two-tailed – FET) і Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Оцінку взаємозв'язку між чинниками проводили за коефіцієнтами рангової кореляції Спірмена (rs), парної кореляції Пірсона (r), показником відношення шансів (odds ratio – OR) і його 95 % довірчим інтервалом (95 % CI). Для оцінки дискримінаційної значимості різних показників для прогнозування перебігу неврологічного захворювання проводився ROC-аналіз з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC) та операційних характеристик (чутливість, специфічність), а також багатофакторний дисперсійний аналіз (Main effects ANOVA) з розрахунком показника (K, %), що характеризує ступінь впливу кожного незалежного фактору (наслідок захворювання, нозологічна форма) на досліджувану ознаку [132].

Для побудови математичних моделей і прогнозування використовували однофакторний регресійний аналіз, логістичну регресію, послідовний (секвенціальний) аналіз Вальда. Оцінку ефективності моделей проводили за показниками чутливості, специфічності і точності. Критичний рівень статистичної значимості при перевірці усіх гіпотез приймався $<5\%$ ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ УРАЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

3.1. Епідеміологічна характеристика ВІЛ інфекції в Україні і в Дніпропетровській області

Одним із завдань дослідження було проведення динамічного і структурного аналізу епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції як в країні загалом, так й на регіональному рівні для з'ясування основних закономірностей та особливостей поширеності патології.

Інформаційна база дослідження сформована із матеріалів державної і галузевої статистичної звітності щодо рівнів та структури ВІЛ-інфекції, зокрема звітів Центру громадського здоров'я МОЗ України та інформації Дніпропетровського обласного центру з профілактики і боротьби зі СНІДу (2005-2017 рр.) [24, 25]. Для визначення основних тенденцій (хронологічних трендів) розвитку і прогнозування епідеміологічної ситуації щодо темпів і кількості захворюваності і поширеності ВІЛ інфікування та СНІД, а також рівня смертності від СНІД в Дніпропетровській області та в Україні використовувались методи аналізу динамічних рядів з розрахунком ланцюгових темпів приросту (ТПР) і регресійний аналіз. Прогноз будувався за лінійними ($y = A_0 + A_1 \cdot x$) рівняннями регресії на 3 роки (2018-2020). Відповідність побудованих регресійних моделей фактичним даним (адекватність) оцінювалась за критерієм Фішера (F), а оптимальність – за величиною коефіцієнта детермінації (R²).

Аналіз числа вперше зареєстрованих випадків ВІЛ інфікування за 13-річний період (2005-2017 рр.) показав зростання захворюваності в Україні в 1,5 рази (з 29,2 до 42,8 на 100 тис. населення), а в Дніпропетровській області – в 1,9 рази (з 58,9 до 110,5 на 100 тис. населення) (табл. 3.1). Зіставлення рівнів захворюваності на ВІЛ в Україні і Дніпропетровській області показало вірогідне

переважання показників в регіоні як в окремі роки, так і в середньому за весь період – $92,8 \pm 4,2$ на 100 тис. в області проти $41,0 \pm 1,4$ на 100 тис. населення в Україні ($p < 0,001$). При цьому відзначено коливання показників в окремі періоди, зокрема їх зниження в 2014-2015 роки, що можливо пов'язано з нестабільністю ситуації в країні і відповідними похибками в реєстрації випадків. В середньому темпи приросту показника захворюваності на ВІЛ в Україні коливались у межах – медіана 5,3 (IQR 0,2-7,9) %, в регіоні – медіана 7,2 (-3,7-16,0) %.

Таблиця 3.1 – Динаміка рівня захворюваності на ВІЛ/ СНІД населення України та Дніпропетровської області за період 2005-2017 р.р.

Роки	ВІЛ-інфіковані						Хворі на СНІД					
	Україна			Дніпропетровська область			Україна			Дніпропетровська область		
	абс. кількість	на 100 тис.	темп приросту, %	абс. кількість	на 100 тис.	темп приросту, %	абс. кількість	на 100 тис.	темп приросту, %	абс. кількість	на 100 тис.	темп приросту %
2005	13770	29,2	–	2045	58,9	–	4217	9	–	778	22,4	–
2006	16078	34,4	17,8	2465	71,8	21,9	4723	10,1	12,2	1050	30,6	36,6
2007	17669	38	10,5	2668	78,2	8,9	4573	9,8	-3,0	715	21	-31,4
2008	18963	40,9	7,6	3084	90,5	15,7	4380	9,5	-3,1	782	23	9,5
2009	19840	43,2	5,6	3626	107,8	19,1	4437	9,7	2,1	928	27,6	20,0
2010	20489	44,6	3,2	3258	96,9	-10,1	5861	12,8	32,0	1116	33,4	21,0
2011	21177	46,2	3,6	3447	103,3	6,6	9189	20,1	57,0	1784	53,6	60,5
2012	19410	44,9	-2,8	3429	103,4	0,1	9690	22,4	11,4	1903	57,4	7,1
2013	20294	47,1	4,9	3450	104,7	1,3	9450	20,8	-7,1	2071	62,9	9,6
2014	19273	44,8	-4,9	3184	96,9	-7,4	9844	22,9	10,1	2120	64,5	2,5
2015	15869	37	-17,4	2881	88,2	-9,0	8468	19,8	-13,5	2047	62,7	-2,8
2016	17066	40	8,1	3085	95,1	7,8	8852	20,7	4,5	1982	61,1	-2,6
2017	18194	42,8	7,0	3581	110,5	16,2	9308	21,9	5,8	2181	67,3	10,1
У середньому												
M±m або Me (IQR)	18314,8 ±595,6	41,0 ±1,4	5,3 (0,2- 7,9)	3092,5 ±130,1*	92,8 ±4,2 *	7,2 (- 3,7- 16,0)	7153,2 ±671,2	16,1 ±1,6	5,2 (-3,0- 11,8)	1496,7 ±165,6 *	45,2 ±5,2 *	9,6 (0,0- 20,5)
Примітки: темп приросту показника розрахований відносно попереднього періоду в %; * – $p < 0,001$ порівняно з Україною												

З використанням методів регресійного аналізу побудовані математичні лінії трендів для показників захворюваності на ВІЛ (рис. 3.1), які демонструють

стійку тенденцію до зростання рівня захворюваності на регіональному рівні. Рівняння регресії для апроксимації захворюваності на ВІЛ у Дніпропетровській області має вигляд:

$$y = 2,6681 * x + 74,108, \quad (3.1)$$

де y – прогнозна кількість випадків захворюваності на ВІЛ на 100 тис. населення, x – (рік прогнозування – 2004), 2,6681; 74,108 – розраховані коефіцієнти регресії

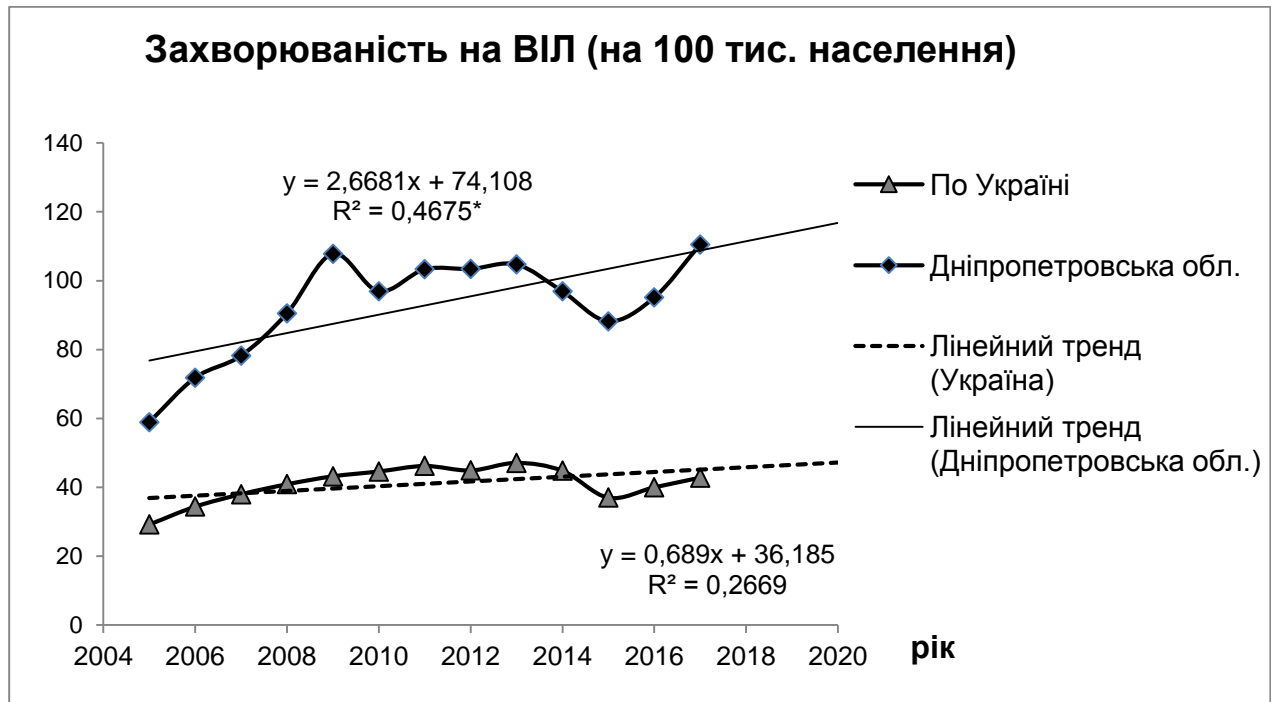


Рисунок 3.1 – Динаміка показників захворюваності на ВІЛ в Україні і Дніпропетровській області за 2005-2017 рр. і прогноз на 2018-2020 рр.

Примітки: * – $p < 0,01$; x – (рік прогнозування – 2004).

Операційні характеристики моделі: коефіцієнт детермінації – $R^2=0,4675$ і критерій Фішера $F=9,66$ ($p=0,010$) вказують на вірогідність апроксимації та дозволяють прогнозувати рівень захворюваності на ВІЛ в області на найближчі роки. Так, розраховані прогнозні рівні захворюваності на ВІЛ у Дніпропетровській області у 2018-2020 рр. становлять в середньому $114,1 \pm 1,54$ випадки на 100 тис. населення на рік. На національному рівні тенденції до зростання рівня захворюваності на ВІЛ були менш вираженими: $R^2=0,2669$, критерій Фішера $F=4,0$, $p=0,070$.

Більш суттєвими темпами зростала захворюваність на СНІД, що опосередковано свідчить про зростання частоти опортуністичних захворювань, рівень якої в Україні підвищився з 9,0 на 100 тис. у 2005 році до 21,9 на 100 тис. у 2017 році (в 2,4 рази), в області – з 22,4 до 67,3 на 100 тис. населення (в 3 рази) (табл. 3.1). В середньому темпи приросту показника в Україні коливались у межах – медіана 5,2 (IQR -3-11,8) %, в регіоні – медіана 9,6 (0,0-20,5) %.

Математичні лінії трендів захворюваності на СНІД також демонструють чіткі тенденції до зростання показників на національному і регіональному рівнях. Рівняння регресії для апроксимації рівня захворюваності на СНІД, вказані на рис. 3.2, мають високі операційні характеристики:

для України: $R^2=0,7798$, критерій Фішера $F=38,95$, $p<0,001$;

для області: $R^2=0,851$, критерій Фішера $F=62,83$, $p<0,001$.

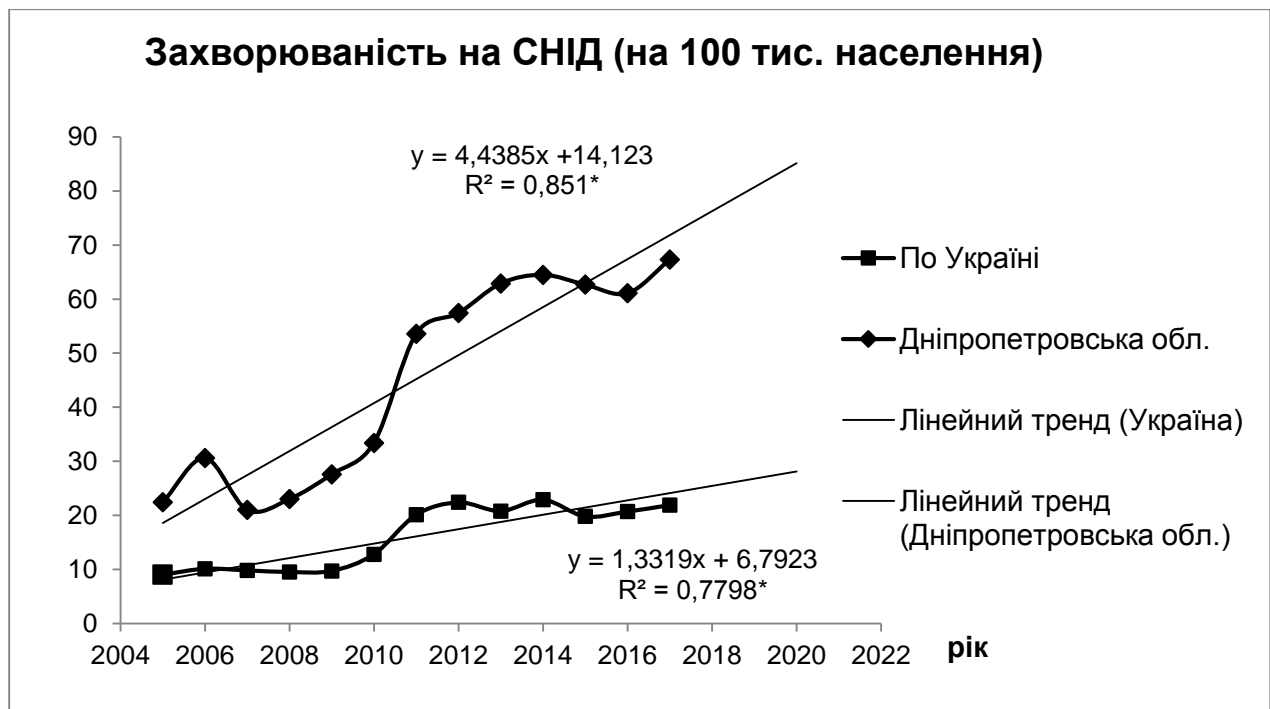


Рисунок 3.2 – Динаміка показників захворюваності на СНІД в Україні і Дніпропетровській області за 2005-2017 рр. і прогноз на 2018-2020 рр.

Примітки: * – $p<0,001$; x – (рік прогнозування – 2004).

Прогнозні рівні захворюваності на СНІД в Україні у 2018-2020 рр. становлять в середньому $26,8 \pm 0,77$ випадків на 100 тис. населення на рік; в

Дніпропетровській області – $80,7 \pm 2,56$ на 100 тис. щорік, що в 3 рази більше, у порівнянні з державним показником.

Зростання первинної захворюваності на ВІЛ/СНІД призводить до збільшення контингенту таких хворих. Аналіз статистичних даних диспансерного обліку за 2005-2017 роки показав суттєві темпи до зростання цих показників як на національному, так і на регіональному рівні (табл. 3.2), а також вірогідне переважання інтенсивних показників поширеності ВІЛ/СНІД у регіоні порівняно з Україною ($p < 0,001$).

Таблиця 3.2 – Динаміка показників поширеності ВІЛ/СНІД серед населення України та Дніпропетровської області за період 2005-2017 р.р.

Роки	ВІЛ-інфіковані						Хворі на СНІД					
	Україна			Дніпропетровська область			Україна			Дніпропетровська область		
	абс. кількість	на 100 тис.	темп приросту, %	абс. кількість	на 100 тис.	темп приросту, %	абс. кількість	на 100 тис.	темп приросту, %	абс. кількість	на 100 тис.	темп приросту, %
2005	62888	133,5		11660	335,7		5092	10,8		709	20,4	
2006	71958	154,3	15,6	12730	371,9	10,8	7175	15,4	42,6	1191	34,8	70,6
2007	81741	176,2	14,2	14079	414,2	11,4	8944	19,3	25,3	1444	42,5	22,1
2008	91717	198,6	12,7	15453	455,2	9,9	10410	22	14,0	1641	48,3	13,6
2009	101182	220,9	11,2	17196	512,7	12,6	11827	25,8	17,3	1983	59,1	22,4
2010	110401	242	9,6	18470	553,8	8,0	14030	30,8	19,4	2345	70,3	19,0
2011	120148	264,3	9,2	20105	605,9	9,4	18751	41,2	33,8	3218	97	38,0
2012	129136	283,4	7,2	21571	651,7	7,6	24090	52,9	28,4	4065	122,8	26,6
2013	139573	308,4	8,8	22962	697,8	7,1	29005	64,1	21,2	5073	154,2	25,6
2014	137970	322,5	4,6	24125	736,6	5,6	33279	77,8	21,4	6156	188	21,9
2015	126604	297,2	-7,8	25181	769,2	4,4	34016	79,8	2,6	7142	218,1	16,0
2016	132945	313,3	5,4	26338	815,1	6,0	38730	91,3	14,4	7986	247,1	13,3
2017	141371	333,3	6,4	27311	846,3	3,8	43816	103,3	13,1	8976	278,1	12,5
У середньому												
M \pm m або Me (IQR)	111356, 5 \pm 7496	249,8 \pm 18,8	9,0 (5,9- 12,0)	19783,2 \pm 1468,6 *	597,4 \pm 47,6 *	7,8 (5,8- 10,3)	21474,2 \pm 3638,5	48,8 \pm 8,7	20,3 (14,2- 26,9)	3994,5 \pm 778,6 *	121,6 \pm 24,2 *	22,0 (14,8- 26,1)
Примітки: темп приросту показника розрахований відносно попереднього періоду в %; * – $p < 0,001$ порівняно з Україною												

Означені тенденції до зростання показників демонструють і побудовані математичні лінії трендів (рис. 3.3, 3.4), які мають дуже високі показники адекватності і оптимальності моделей (табл. 3.3).

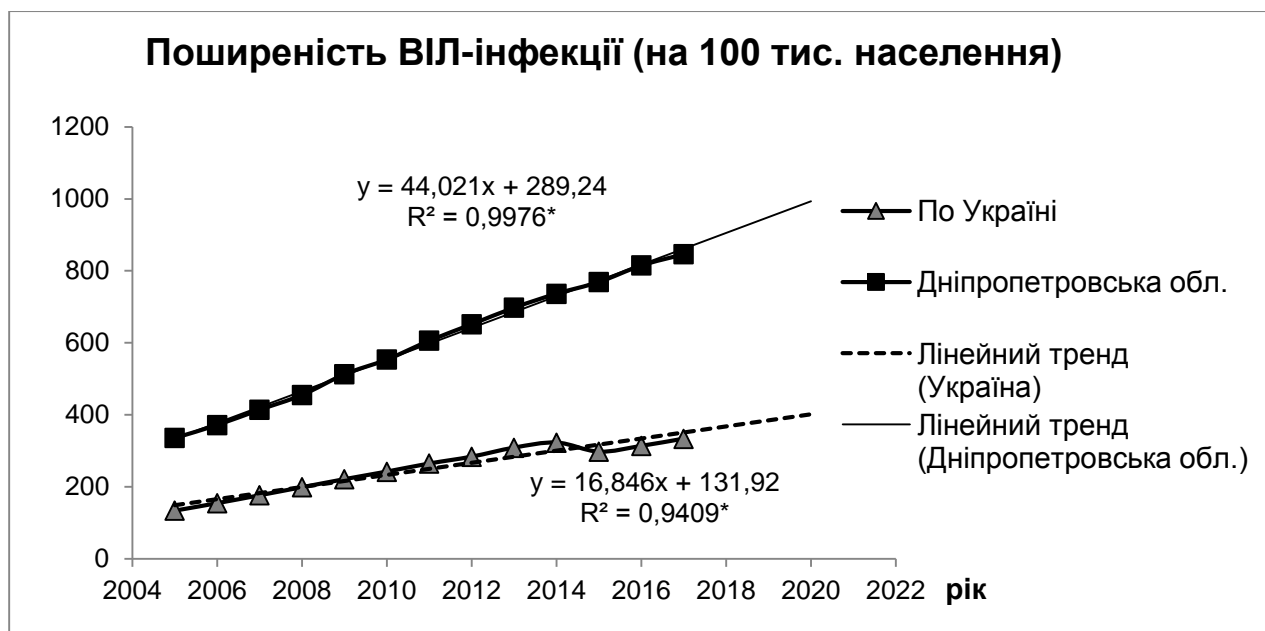


Рисунок 3.3 – Динаміка показників поширеності ВІЛ-інфекції в Україні і Дніпропетровській області за 2005-2017 рр. і прогноз на 2018-2020 рр.

Примітки: * – $p < 0,001$; x – (рік прогнозування – 2004).

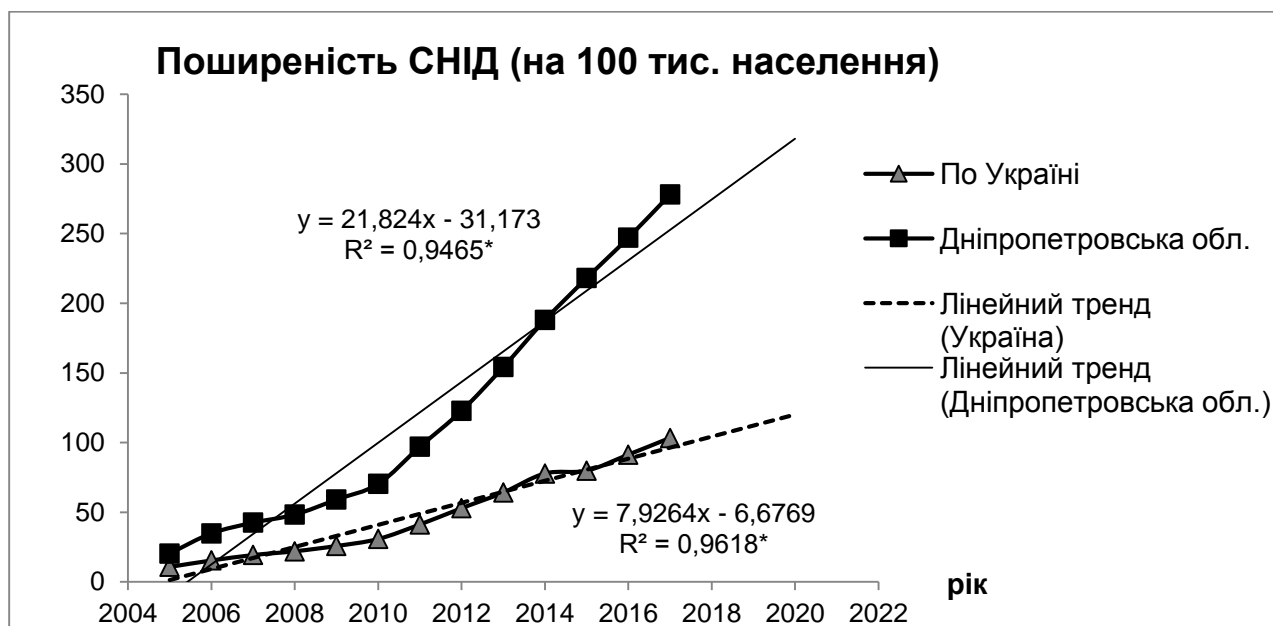


Рисунок 3.4 – Динаміка показників поширеності СНІД в Україні і Дніпропетровській області за 2005-2017 рр. і прогноз на 2018-2020 рр.

Примітки: * – $p < 0,001$; x – (рік прогнозування – 2004).

Як видно з табл. 3.3, розраховані за рівняннями регресії прогнозні рівні поширеності ВІЛ-інфекції в Україні у 2018-2020 рр. становлять в середньому

384,6±9,7 випадків на 100 тис. населення щорічно, в Дніпропетровській області – 949,6±25,4 на 100 тис.

Таблиця 3.3 – Характеристики математичних моделей і прогноз поширеності ВІЛ/ СНІД в Україні і Дніпропетровській області на 2018-2020 р.р.

Параметри		Україна	Дніпропетровська область
<i>Поширеність ВІЛ-інфекції</i>			
Рівняння і характеристики лінії регресії (тренда)		$y = 16,846x + 131,92$ F=175,2; p<0,001; R ² =0,9409	$y = 44,021x + 289,24$ F=4633,7; p<0,001; R ² =0,9976
Прогноз, на 100 тис.	M±m	384,6±9,7	949,6±25,4
<i>Поширеність СНІД</i>			
Рівняння і характеристики лінії регресії (тренда)		$y = 7,9264x - 6,6769$ F=277,3; p<0,001; R ² =0,9618	$y = 16,846x + 131,92$ F=194,8; p<0,001; R ² =0,9465
Прогноз, на 100 тис.	M±m	112,2±4,6	296,2±12,6

Відповідні прогнозні показники поширеності СНІД у ці періоди становлять: в Україні – 112,2±4,6 на 100 тис. населення, в регіоні – 296,2±12,6 на 100 тис. населення щорік.

Протягом останніх 5 років залишається, практично, незмінною (58,8 % у 2012 р. та 56,1 % у 2017 році в Дніпропетровській області) кількість випадків пізнього виявлення ВІЛ (в 3-4 клінічних стадіях), 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 вмирає понад 2500 хворих, в середньому (3024,7±151,2) осіб або (6,8±0,4) на 100 тис. населення, середній темп проросту – медіана 3,8 (IQR -3,4-13,0) %. В Дніпропетровській області смертність в 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) %.

Побудовані лінії регресії (тренди) смертності від наслідків СНІД також демонструють чіткі тенденції до зростання показників на національному і регіональному рівнях і мають високі операційні характеристики (рис. 3.5):

- для України: R²=0,660, критерій Фішера F=21,35, p<0,001;

- для області: $R^2=0,841$, критерій Фішера $F=58,16$, $p<0,001$.

Прогнозні рівні смертності від СНІД в Україні у 2018-2020 рр. становлять в середньому $8,01\pm 0,16$ випадків на 100 тис. населення на рік; в Дніпропетровській області – $33,7\pm 0,99$ на 100 тис. щорік.

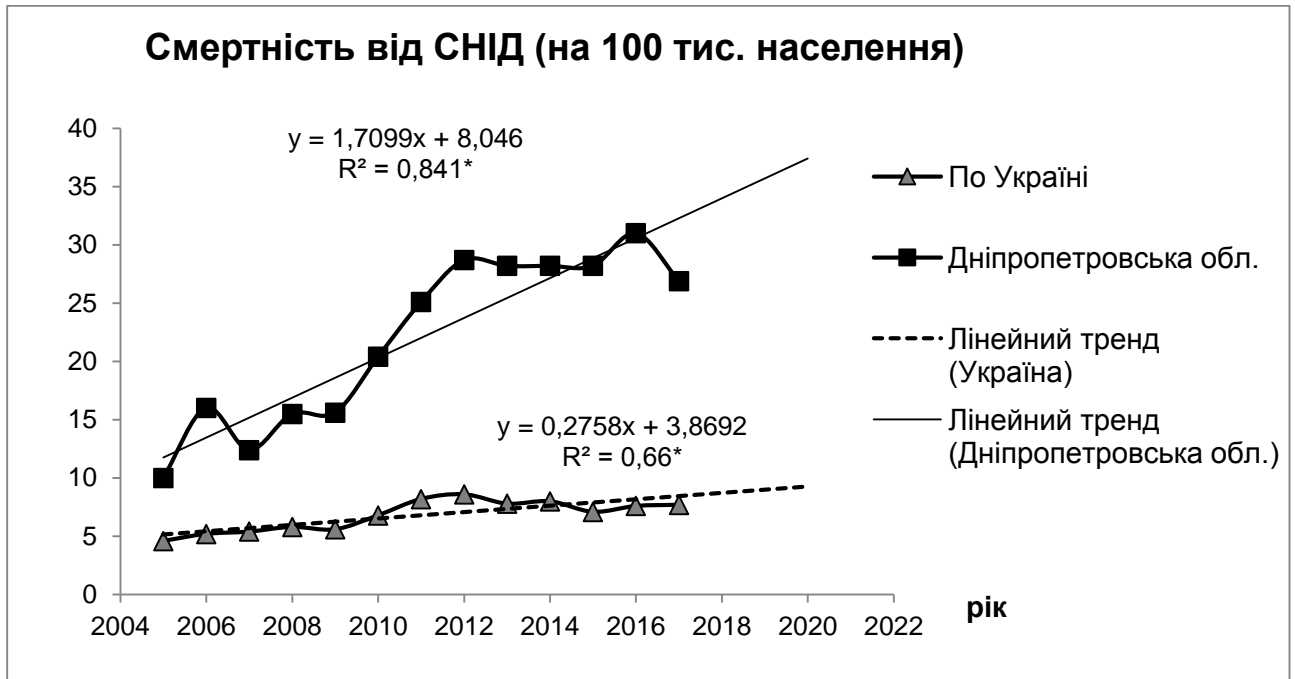


Рисунок 3.5 – Динаміка показників смертності від СНІД в Україні і Дніпропетровській області за 2005-2017 рр. і прогноз на 2018-2020 рр.

Примітки: * – $p<0,001$; x – (рік прогнозування – 2004).

Таким чином, проведений аналіз статистичних даних та математичне моделювання тенденцій, показали певну варіабельність показників захворюваності на ВІЛ в Україні і області, з вірогідно високими рівнями захворюваності і тенденцією до їх зростання у найближчі роки на регіональному рівні. Водночас, встановлені чіткі тенденції до зростання кількості вперше зареєстрованих випадків СНІД, загального контингенту хворих на ВІЛ/ СНІД і смертності від їх наслідків як в Україні в цілому, так і в Дніпропетровському регіоні. Розраховані прогнозні рівні захворюваності на СНІД в Україні та в Дніпропетровській області закономірно прогнозують зростання захворюваності на опортуністичні інфекції та смертності.

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

Враховуючи відсутність офіційних статистичних даних про характер та структуру захворювань ЦНС, пов'язаних з ВІЛ, на національному і регіональному рівні, нами проведений поглиблений аналіз структури, основних епідеміологічних, демографічних і лабораторних характеристик випадків ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС в м. Дніпро та Дніпропетровській області у період з 2010 по 2017 р. Вибірку дослідження склали 451 хворих у віці від 19 до 65 років, з них пацієнтів старше 50 років було 53 (11,8 %). Кількість хворих, які вижили та були виписані з покращенням стану або переведені після підтвердження діагнозу в профільні відділення, була 260 (57,6 %), 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) (табл. 3.4).

Терміни від встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції до вступу до лікарні були наступними:

- більше 10 років – 49 пацієнтів (10,9 %),
- 5-9 років – 76 пацієнтів (16,9 %),
- 1-4 роки – 126 пацієнтів (27,9 %),
- менше 1 року, у тому числі пацієнти, у яких ВІЛ-позитивний статус був встановлений при госпіталізації – 199 пацієнтів (44,1 %).

Дані таблиці 3.4 свідчать, що значна кількість пацієнтів (44,1 %) вперше звернулась до лікаря у пізні терміни від початку захворювання, здебільшого це були пацієнти, які померли у лікарні – 118 (61,8 %) проти 81 (31,2 %) ($p<0,001$ FET), що значно знизило шанси щодо успішного лікування. З усіх 191 померлих від неврологічних захворювань ВІЛ-інфікованих пацієнтів тільки 32 (16,8 %) отримували АРТ до маніфестації клінічних проявів патології ЦНС.

Таблиця 3.4 – Основні характеристики загальної групи ВІЛ-інфікованих пацієнтів із захворюваннями ЦНС

Показник		Всі пацієнти (n=451)	Живі (n=260)	Померлі (n=191)	Відмін-ність між групами (p)	OR (95 % CI) летального наслідку
Вік пацієнтів, роки, M±m		38,6±0,37	38,2±0,47	39,0±0,58	0,287 t	1,01* (0,99-1,04)
Вік старше 50 років, n (%)		53 (11,8%)	26 (10,0%)	27 (14,1%)	0,186 FET	1,48 (0,83-2,64)
Чоловіча стать, n (%)		263 (58,3%)	137 (52,7%)	126 (66,0%)	0,005 FET	1,74 (1,18-2,56)
Шлях транс- місії, n (%)	- невідомий	128 (28,4%)	51 (19,6%)	77 (40,3%)	<0,001FET	2,77 (1,81-4,22)
	- уточнений	323 (71,6%)	209 (80,4%)	114 (59,7%)	<0,001FET	0,36 (0,24-0,55)
	<i>в т.ч. у структурі уточнених шляхів трансмісії:</i>					
	- парентераль- ний (ЛВІН)	184 (57,0%)	113 (54,1%)	71 (62,3%)	0,160 FET	1,40 (0,88-2,24)
- статевий	139 (43,0%)	96 (45,9%)	43 (37,7%)	0,160 FET	0,71 (0,45-1,14)	
Тривалість пері- оду від встанов- лення ВІЛ- статусу до розвитку неврологічних симптомів, роки n (%) або Ме (IQR)	< 1	199 (44,1%)	81 (31,2%)	118 (61,8%)	<0,001 FET	3,62 (2,44-5,37)
	1– 4	126 (27,9%)	84 (32,3%)	43 (22,5%)	0,026 FET	0,59 (0,39-0,92)
	5-9	76 (16,9%)	57 (21,9%)	19 (9,9%)	<0,001 FET	0,40 (0,23-0,69)
	≥10	49 (10,9%)	38 (14,6%)	11 (5,8%)	0,003 FET	0,36 (0,18-0,72)
	серед- ня	1,0 (0,0-5,0)	3,0 (0,0-7,0)	0,0 (0,0-2,0)	<0,001 U	1,16 ** (1,10-1,22)
Пацієнти, які почали отримувати АРТ до маніфестації невроло- гічних захворювань, n (%)		178 (39,5%)	146 (56,2%)	32 (16,8%)	<0,001 FET	0,16 (0,10-0,25)
Примітка. OR летального випадку розраховується для більшого (*) або меншого (**) значення показника						

Шлях трансмісії інфекції був відомий у 323 пацієнтів (71,6 %), з яких 139 (30,8 %) склали особи, які були інфіковані статевим шляхом, та 184 (40,8 %) – парентеральним, як споживачі ін’єкційних наркотиків (СІН). У більш ніж двох третин померлих від ВІЛ-асоційованих захворювань центральної нервової системи пацієнтів (77 осіб, що склало 40,3 %) шлях інфікування був

невизначений, у той час, як серед інших хворих такий відсоток був вдвічі меншим (19,6 %; $p < 0,001$ FET).

Отже, ризик летального наслідку від захворювань ЦНС у ВІЛ-позитивних хворих вище 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).

Аналіз основних лабораторних показників довів, що рівень CD4+ТЛ серед ВІЛ-серопозитивних пацієнтів з захворюваннями ЦНС знаходився у 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 внаслідок захворювання – 40,0 (IQR 15,0-73,0) клітин/мкл проти 61,0 (IQR 25,0-129,0) клітин/мкл ($p < 0,001$ за U-критерієм), у тих що вижили (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Основні лабораторні показники у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з захворюваннями ЦНС

Показник		Всі пацієнти (n=451)	Живі (n=260)	Померлі (n=191)	Відмін-ність між групами (p)	OR (95 % CI) летального наслідку
Рівень CD4+ (клітин/мкл) в період розвит- ку неврологіч- них симпто-нів, n (%) або Me (IQR)	0-50	237 (52,5%)	115 (44,2%)	122 (63,9%)	<0,001 FET	2,23 (1,50-3,32)
	51-100	101 (22,4%)	58 (22,3%)	43 (22,5%)	1,00 FET	1,01 (0,63-1,60)
	>100	113 (25,1%)	87 (33,5%)	26 (13,6%)	<0,001 FET	0,31 (0,19-0,52)
	серед- ній	49,0 (20,0-101,0)	61,0 (25,0-129)	40,0 (15,0-73,0)	<0,001 U	1,18** (1,08-1,27)
Lg вірусного наванта- ження (ВН), ВІЛ РНК копій/мл, Me (IQR)		5,06 (2,26-5,72)	4,76 (1,60-5,49)	5,65 (5,15-6,05)	<0,001 U	1,76* (1,37-2,26)
Білок у лікворі, г/л, M±m		0,48±0,03	0,42±0,04	0,54±0,05	0,066 t	1,55* (0,96-2,50)
Глюкоза у лікворі, ммоль/л, M±m		2,48±0,06	2,63±0,09	2,32±0,09	0,016 t	1,35** (1,05-1,74)
Примітка. OR летального випадку розраховується для більшого (*) або меншого (**) значення показника						

У половини хворих (52,5 %) рівень CD4+ ТЛ не перевищував 50 клітин/мкл, причому при такій кількості клітин ймовірність летального наслідку збільшується у 2,23 (95 % CI 1,50-3,32) рази ($p < 0,001$ FET). Навпроти, при рівні

CD4+ понад 100 клітин/мкл шанси померти від ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС зменшуються (OR=0,31; 95 % CI 0,19-0,52), що узгоджується з результатом дослідження загальної когорти пацієнтів з ВІЛ в області [106], який свідчить про зростання накопиченого ризику смерті при більшому рівні імуносупресії. Медіана вірусного навантаження (ВН) ВІЛ РНК дорівнювала – 115007 ВІЛ РНК копій/мл (IQR 180-521625). Більш високе ВН також відзначалось у пацієнтів, які померли – 451035 (IQR 140984-1120402) ВІЛ РНК копій/мл або 5,65 (IQR 5,15-6,05) Lg коп/мл, що статистично значимо перевищувало аналогічні показники у тих, хто був виписаний з покращенням стану – 57592 (IQR 40-306512) РНК копій/мл або 4,76 (IQR 1,60-5,49) Lg коп/мл ($p < 0,001$ U).

Дослідження спинномозкової рідини (СМР) у пацієнтів з захворюваннями ЦНС визначило значні коливання основних біохімічних показників. Так, рівень протеїну в СМР пацієнтів коливався від 0,013 г/л до 4,10 г/л та в середньому складав $0,48 \pm 0,03$ г/л, а рівень глюкози у СМР був від 0,2 до 7,0 ммоль/л та в середньому дорівнював $2,48 \pm 0,06$ ммоль/л. Визначені відмінності між середнім вмістом білка та глюкози у померлих пацієнтів 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). Більш високий середній рівень протеїну та менший глюкози у пацієнтів, які померли, можна пояснити більшою кількістю пацієнтів з туберкульозом нервової системи та коморбідністю серед померлих, про що вказується далі.

Таким чином, проведений аналіз показав, що ВІЛ-асоційовані захворювання ЦНС, які спостерігались в Дніпропетровській області (Україна) на протязі 2010-2017 років характеризувались високою летальністю, переважна більшість випадків припадала на долю чоловіків, осіб молодого та середнього віку, споживачів ін'єкційних наркотиків. У значній кількості пацієнтів ВІЛ-статус був виявлений пізно, в стані важкої імуносупресії, що значно знизило шанси щодо успішного лікування. Лабораторні характеристики у пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС мають суттєві розбіжності залежно

від наслідків захворювання, що може бути корисним для прогнозування означеної патології та потребує подальшого поглибленого вивчення.

3.3 Спектр ВІЛ-асоційованих захворювань головного мозку серед госпіталізованих пацієнтів

Серед ВІЛ-асоційованих уражень головного мозку переважали інфекційні опортуністичні захворювання, зокрема туберкульоз ЦНС (37,3 %), церебральний токсоплазмоз (29,9 %), мікози ЦНС, у т.ч. криптококоз, кандидоз та неуточнені дріжджові (дріжджоподібні) мікотичні інфекції (17,1 %), енцефаліти, зумовлені Епштейна-Барр вірусом (10,6 %) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Спектр захворювань ЦНС у ВІЛ-позитивних пацієнтів

Нозологічні форми	Кількість (n=451)	Живі (n=260)	Померлі (n=191)	Відмін- ність між групами, p (FET)	OR (95% CI) летального наслідку
Туберкульоз нервової системи	168 (37,3%)	45 (17,3%)	123 (64,4%)	<0,001	8,64 (5,58-13,39)
Церебральний токсоплазмоз	135 (29,9%)	106 (40,8%)	29 (15,2%)	<0,001	0,26 (0,16-0,42)
Грибкові ураження ЦНС, у т.ч. криптококоз, кандидоз, неуточнені дріжджові мікотичні інфекції	77 (17,1%)	37 (14,2%)	40 (20,9%)	0,076	1,60 (0,97-2,62)
Бактеріальні менінгіти (уточненої етіології)	13 (2,9%)	4 (1,5%)	9 (4,7%)	0,084	3,16 (0,96-10,47)
ВІЛ-енцефалопатія	60 (13,3%)	26 (10,0%)	34 (17,8%)	0,017	1,95 (1,12-3,38)
Енцефаліти неуточнені	55 (12,2%)	51 (19,6%)	4 (2,1%)	<0,001	0,09 (0,03-0,25)
Енцефаліти, зумовлені Епштейна-Барр вірусом (ЕБВ)	48 (10,6%)	24 (9,2%)	24 (12,6%)	0,281	1,41 (0,77-2,58)
Енцефаліти, зумовлені цитомегаловірусом (ЦМВ)	11 (2,4%)	2 (0,8%)	9 (4,7%)	0,011	6,38 (1,36-30,0)
Енцефаліти, зумовлені вірусом простого герпесу (ВПГ) 1,2 типів	6 (1,3%)	1 (0,4%)	5 (2,6%)	0,088	6,85 (0,79-59,5)

Продовження таблиці 3.6

Нозологічні форми	Кількість (n=451)	Живі (n=260)	Померлі (n=191)	Відмін- ність між групами, p (FET)	OR (95% CI) летального наслідку
Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія	19 (4,2%)	3 (1,2%)	16 (8,4%)	<0,001	7,83 (2,24-27,38)
Цереброваскулярні захворювання, у т.ч. крововиливи, інфаркти мозку, неуточнені інсульты та наслідки цереброваскулярних захворювань	9 (2,0%)	7 (2,7%)	2 (1,0%)	0,313	0,38 (0,08-1,87)
Пухлини головного мозку	7 (1,6%)	4 (1,5%)	3 (1,6%)	1,00	1,02 (0,24-4,41)
Комбіновані захворювання	91 (20,2%)	35 (13,5%)	56 (29,3%)	<0,001	2,67 (1,66-4,29)

За результатами логістичного регресійного аналізу встановлено, що високий ризик летального наслідку статистично значимо асоціюється з туберкульозом ЦНС (OR=8,64; 95 % CI 5,58-13,39; p<0,001), цитомегаловірусними енцефалітами (OR=6,38; 95 % CI 1,36-30,0; p<0,05), прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією (OR=7,83; 95 % CI 2,24-27,38; p<0,001). Виявлено тенденцію до зростання імовірності несприятливого прогнозу при грибкових (OR=1,60; 95 % CI 0,97-2,62; p=0,076) і бактеріальних (OR=3,16; 95 % CI 0,96-10,47; p=0,084) ураженнях ЦНС, а також при енцефалітах, зумовлених вірусом простого герпесу 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 нервової системи, що значно ускладнило лікування та прогноз захворювання (табл. 3.3). З 91 пацієнта, які мали комбіновані захворювання ЦНС, більшість – 56 (61,5 %) померли. Ко-інфекція частіше була представлена поєднанням туберкульозу нервової системи з грибковим менінгоенцефалітом – 27 випадків (29,7 %). Дана комбінація захворювань призвела до збільшення кількості летальних випадків: померли 19 з 27 хворих (70,4 %; p=0,006 FET). Отже, висока коморбідність ураження ЦНС у

ВІЛ-позитивних хворих збільшує ризик летального наслідку в 2,67 рази (95 % СІ 1,66-4,29; $p < 0,001$).

Аналіз захворювань ЦНС показав, що у 11 пацієнтів захворювання ЦНС були пов'язані з запальним синдромом відновлення імунної системи (ЗСВІС). У більшості випадків захворювання нервової системи були представлені церебральним токсоплазмозом – 4 з 11 пацієнтів (табл. 3.7), в 2 випадках мав місце туберкульозний менінгоенцефаліт (ТБ МЕ), в 2 – ко-інфекція туберкульозу та токсоплазмозу, також в 2 – ЦМВ-енцефаліт та в одному – енцефаліт невизначеної етіології.

Таблиця 3.7 – Неврологічні захворювання, які виникли внаслідок розвитку запального синдрому відновлення імунної системи (ЗСВІС)

Захворювання нервової системи, пов'язане з розвитком ЗСВІС	Стать	Вік	Шлях інфікування ВІЛ	Термін від ВІЛ до проявів, роки	CD4+ на початку призначення АРТ	Антиретровірусні препарати								Результат
						azt	3tc	tdf	lpv	efv	lpv/r	Ftc	abc	
ТБ МЕ(МБТ+)	ж	47	101	2	50	-	+	+	+					вижив
Церебральний токсоплазмоз	ч	44	102	0,5	199	-	+	+	+	-	-	-	-	вижив
Церебральний токсоплазмоз	ж	33	101	16	52	-	+	-	-	+	-	-	+	вижив
ТБ МЕ (МБТ+)	ж	21	102	3	84	+	+	-	+	-	-	-	-	вижив
ТБ МЕ (МБТ+) + церебральний токсоплазмоз	ч	44	НВ	0	22	-	+	+	+	-	-	-	-	вижив
ЦМВ-енцефаліт	ж	38	102	0	20	-	+	+	+	-	-	-	-	вижив
ТБ МЕ (МБТ+) + церебральний токсоплазмоз	ж	35	101	0	39	+	+	-	-	+	-	-	-	вижив
Енцефаліт неуточнений	ж	34	101	0	40	-	-	+	-	+	-	+	-	вижив
Церебральний токсоплазмоз	ж	46	НВ	0	94	+	+	-	-	-	+	-	-	помер
Церебральний токсоплазмоз	ч	37	102	1	203	+	+	-	-	+	-	-	-	вижив
ЦМВ енцефаліт	ч	44	101	1	3	-	+	+	-	+	-	-	-	вижив

Примітки: азидотимидин – AZT, ламівудин – ЗТС, тенофовір (TDF), ефавіренз – EFV, лопінавір/ритонавір – LPV/r, емтріцитабін–FTC, абакавір–ABC; НВ – невизначений.

Серед пацієнтів зі ЗСВІС-асоційованими неврологічними захворюваннями переважали жінки – 7 з 11. Медіана (Me) CD4+ТЛ на початку лікування дорівнювала 50,0 (IQR 22,0-94,0) клітин/мкл. З препаратів, які входили до складу схем АРТ, найбільш часто призначався ламівудин (ЗТС) – 10 випадків з 11 та тенофовир (ТДФ) – 6 випадків з 11. Більшість пацієнтів (10 з 11) із неврологічною маніфестацією ЗСВІС –були виписані із лікарні з покращенням стану.

Таким чином, проведений аналіз свідчить про найбільшу розповсюдженість серед уражень головного мозку опортуністичних інфекцій: туберкульозу, токсоплазмозу та дріжджових мікозів, що є характерним для країн з високим рівнем ВІЛ-інфекції. У кожного п'ятого хворого виявляється більше одного збудника захворювання ЦНС, що значно підвищує ризик летальності. Серед інфекцій ЦНС, пов'язаних із розвитком запального синдрому відновлення імунної системи (ЗСВІС), превалюють туберкульоз та токсоплазмоз.

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

Оскільки вік може вплинути на прогресування ВІЛ-інфекції та структуру коморбідних станів, проведено вивчення особливостей розвитку ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань у пацієнтів старшого віку для більш ефективного прогнозування та діагностики, а також правильної диференціальної діагностики цих захворювань з віковими змінами нервової системи. Більшість досліджень, які присвячені віковим особливостям ВІЛ-інфекції, визначають наявність змін у віці старше 50 років, що потребувало аналізу саме цієї вікової категорії.

Основну групу хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС склали 53 пацієнти у віці 50 років і старше (середній вік $53,1 \pm 0,50$ років). Групу порівняння склали 398 хворих віком до 50 років (середній вік $36,6 \pm 0,30$ років). Як видно з таблиці 3.8, основна група і група порівняння були статистично співставленні за статтю пацієнтів з переважанням чоловіків - 64,2 % і 55,8 %,

відповідно ($p=0,302$ FET), а також за рівнем CD4+ клітин в період розвитку неврологічних захворювань – 46,0 (IQR 17,0-122,0) клітин/мкл і 49 (IQR 20,5-100,0) клітин/мкл ($p=0,852$ U). Відзначалася тенденція до більш високого показника летальності в основній групі - 50,9 % проти 41,2 % в групі осіб більш молодого віку ($p=0,186$ FET).

Таблиця 3.8 – Характеристики пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС старше і молодше 50 років

Характеристики		Група порівняння, n=398		Відмінність між групами, (p)
		<50 років	≥50 років	
Чоловіча стать, n (%)		222 (55,8%)	34 (64,2%)	0,302 FET
Летальні випадки, n (%)		164 (41,2%)	27 (50,9%)	0,186 FET
Шлях передачі ВІЛ, кількість пацієнтів в %	невідомий	111 (27,9%)	17 (32,1%)	0,520 FET
	уточнений	287 (72,1%)	36 (67,9%)	
	<i>в т.ч. у структурі уточнених шляхів трансмісії</i>			
	парентеральний (СН)	171 (59,6%)	13 (36,1%)	0,012 FET
статевий	116 (40,4%)	23 (63,9%)		
Середня тривалість періоду від встановлення ВІЛ-статусу до розвитку неврологічних симптомів, Me (IQR), років		1,0 (0,0-6,0)	0,0 (0,0-2,0)	0,004 U
Рівень CD4+ в період розвитку неврологічних захворювань, Me (IQR), клітин/мкл		49 (20,5-100,0)	46,0 (17,0-122,0)	0,852 U
Lg РНК ВІЛ в період розвитку неврологічних захворювань, Me (IQR), копій/мл		4,90 (2,03-5,61)	5,72 (4,76-5,86)	0,049 U
Пацієнти, які отримували АРТ, n (%)		166 (41,7%)	12 (22,6%)	0,007 FET

У понад половини пацієнтів старше 50 років (30 осіб – 56,6 %) ВІЛ був виявлений пізно, в період діагностики неврологічних захворювань, що відповідає 4-й клінічній стадії ВІЛ-інфекції (в групі порівняння – 41,5 %; $p=0,040$ FET). Середній час від моменту виявлення ВІЛ до розвитку неврологічних симптомів в основній групі був достовірно нижчим, ніж в групі порівняння, відповідно 0,0 (IQR 0,0-2,0) років і 1,0 (IQR 0,0-6,0) рік ($p=0,004$ U) (табл. 3.8). У пацієнтів старше 50 років переважав статевий шлях інфікування (63,9 % пацієнтів), в той час як більшість пацієнтів у молодшій віковій групі

(59,6 %) була інфікована при внутрішньовенному вживанні наркотиків ($p=0,012$ FET). Антиретровірусною терапією (АРТ) були охоплені 41,7 % пацієнтів молодше 50 років і тільки 22,6 % пацієнтів основної групи ($p=0,007$ FET), що корелювало з коротким періодом спостереження останніх ($r_s=+0,35$; $p<0,001$). При цьому медіана Іg РНК ВІЛ у них була в 1,2 рази вище, 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.

В структурі захворювань ЦНС (табл. 3.9) у пацієнтів основної групи, як і серед молодих осіб, переважав церебральний туберкульоз – 35,8 % і 37,4 % випадків, відповідно ($p=0,881$ FET).

Таблиця 3.9 – Частота і співвідношення шансів розвитку ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань у пацієнтів старше і молодше 50 років

Захворювання ЦНС	Група порівняння	Основна група		Значимість відмінностей між групами, p (FET)
		<50 років	≥ 50 років	
	%	%	OR (95% CI)	
Туберкульоз	37,4	35,8	0,93 (0,51-1,70)	0,881
Грибкова інфекція (дріжджові гриби)	17,3	15,1	0,85 (0,38-1,88)	0,846
ЕБВ - енцефаліти	9,3	20,8	2,20 (1,02-4,74)	0,017
Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)	3,3	11,3	3,78 (1,37-10,45)	0,016
Токсоплазмоз	30,4	26,4	0,82 (0,43-1,57)	0,633
Інсульти	1,8	3,8	2,19 (0,44-10,88)	0,286
Енцефаліти неуточнені	13,3	3,8	0,26 (0,06-1,0)	0,045
Пухлини головного мозку	1,8	0	0 (0-0)	1,00
Наявність когнітивних порушень,	16,1	43,4	3,99 (2,17-7,32)	<0,001
- в т.ч. на тлі АРТ	25,3	58,3	4,13 (1,25-13,72)	0,020

Визначено вікові асоціації з ВІЛ-асоційованими когнітивними порушеннями, прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією і ризиком розвитку цереброваскулярної патології (інсульту). Як видно з таблиці 3.9, шанси розвитку когнітивних порушень у пацієнтів старше 50 років були в 3,99 (95 % CI 2,17-7,32) рази вище, ніж у більш молодих ВІЛ-інфікованих пацієнтів ($p<0,001$ FET). При цьому встановлено, що в осіб цієї групи когнітивні

порушення на тлі прийому АРТ розвивалися частіше, ніж у пацієнтів групи порівняння (58,3 % проти 25,3 %, $p=0,020$ FET).

У групі осіб старше 50 років також частіше діагностувалася ПМЛ – 11,3 % проти 3,3 % випадків ($p=0,016$ FET). Ризик розвитку даного захворювання в цій групі був у 3,78 (95 % CI 1,37-10,45) рази вище, ніж у більш молодих осіб і, можливо, був обумовлений більш високим вірусним навантаженням. У пацієнтів старшого віку також відзначалась тенденція до більшої частоти інсультів, яка, можливо, при збільшенні числа спостережень і вікової сепарації, матиме чіткіший зв'язок з віком.

У пацієнтів старше 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 вище, ніж в групі порівняння, що може бути пов'язано зі зниженням імунного контролю по відношенню до реактивації ЕБВ і ЦМВ.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що ВІЛ-асоційовані захворювання ЦНС у пацієнтів старше 50 років при порівнянні з більш молодими пацієнтами, мають ряд особливостей, серед яких: значне переважання статевого шляху інфікування, пізні терміни встановлення ВІЛ-статусу і, відповідно, менший відсоток охоплення АРТ, більший рівень вірусного навантаження ВІЛ РНК при відсутності статистично значущих імунологічних відмінностей, високі шанси розвитку ПМЛ, ЕБВ- енцефалітів, когнітивних розладів. Результати дослідження підкреслюють необхідність індивідуалізації тактики ведення пацієнтів залежно від віку для зниження ризику летальності та покращення якості життя.

3.5 Клінічні паралелі ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань

Аналіз клінічної картини у пацієнтів з різними за етіологією захворюваннями нервової системи здебільшого показав неспецифічність клінічних проявів захворювання, що можна пояснити частим (20,2 %) ко-

інфікуванням ЦНС (табл. 3.10). Як видно з таблиці 3.10, провідним неврологічним симптомом при усіх патологіях ЦНС був головний біль, найбільш виражений при захворюваннях вірусної, бактеріальної та грибової етіології.

Таблиця 3.10 – Частота клінічних симптомів при захворюваннях ЦНС у ВІЛ-позитивних пацієнтів (%)

Показник	Симптоми														
	Головний біль	Менінгеальні симптоми	Підвищення $T \geq 38,0^\circ$	Парези ЧЛН /кінцівок	Гіперкінези	Порушення зору	Порушення координації	Грубі когнітивні порушення	Окомоторні порушення	Порушення свідомості, дезорієнтація	Парестезії	М'язова слабкість	Судоми	Дизартрія	Психічні порушення з поведінковими позалами
Бактеріальні менінгіти (n=13)	69,2	76,9	46,2	15,4	–	7,7	23,1	–	15,4	30,8	–	–	7,7	–	–
Вірусні МЕ (ЦМВ, простий герпес) (n=16)	56,3	12,5	37,5	18,8	–	–	18,8	18,8	18,8	37,5	–	–	–	–	–
ЕБВ менінгіти та енцефаліти (n=48)	62,5	20,8	29,2	20,8	–	8,3	31,3	25,0	10,4	27,1	4,2	6,3	10,4	2,1	–
Церебральний токсоплазмоз (n=135)	33,3	1,5	11,1	43,7	1,5	5,9	45,9	16,3	7,4	8,9	8,9	7,4	11,1	12,6	2,2
Туберкульоз НС (n=168)	37,5	20,8	30,4	8,9	2,4	6,0	22,6	8,9	21,4	14,9	3,0	1,2	6,0	1,2	0,6
Грибові ураження ГМ (n=77)	63,6	31,2	31,2	15,6	–	3,9	45,5	15,6	10,4	33,8	2,6	–	7,8	6,5	1,3
ПМЛ (n=19)	31,6	15,8	15,8	42,1	–	5,3	52,6	52,6	5,3	10,5	5,3	15,8	10,5	21,1	–
Пухлини ГМ (n=7)	42,9	14,3	42,9	28,6	–	28,6	57,1	–	14,3	14,3	–	–	–	14,3	–
Цереброваскулярні захворювання (n=9)	55,6	33,3	22,2	44,4	–	11,1	66,7	11,1	33,3	33,3	11,1	–	11,1	22,2	–
Енцефаліти неуточнені (n=55)	29,1	7,3	14,5	23,6	–	14,5	54,5	20,0	25,5	5,5	10,9	3,6	5,5	9,1	–
ВІЛ-енцефалопатія (n=60)	60,0	20,0	33,3	21,7	–	6,7	31,7	23,3	13,3	28,3	1,7	5,0	6,7	1,7	–

Крім того, перебіг цих захворювань часто супроводжувався лихоманкою, порушенням свідомості і координації. «Універсальність» клінічних ознак

потребує комплексного врахування лабораторних даних, включаючи кількість CD4+ Т-лімфоцитів для визначення попереднього діагнозу.

Встановлено, що несприятливий прогноз асоціюється з важким перебігом захворювання, що супроводжується порушенням свідомості (OR=6,11; 95 % CI 3,31-11,28; $p<0,001$), позитивними менінгеальними симптомами (OR=3,92; 95 % CI 2,23-6,89; $p<0,001$), судомами (OR=2,35; 95 % CI 1,14-4,83; $p=0,019$) та підвищенням температури тіла $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ (OR=2,92; 95 % CI 1,83-4,65; $p<0,001$) (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Асоціації частоти неврологічних симптомів з прогнозом захворювання

Симптоми	Живі (n=260)	Померлі (n=191)	Відмінність між групами, p (FET)	OR (95% CI) летального наслідку
Головний біль	103 (39,6%)	82 (42,9%)	0,499	1,15 (0,78-1,68)
Менінгеальні симптоми	20 (7,7%)	47 (24,6%)	<0,001	3,92 (2,23-6,89)
Підвищення температури тіла $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$	36 (13,8%)	61 (31,9%)	<0,001	2,92 (1,83-4,65)
Парези черепно-лицевих нервів/ кінцівок	64 (24,6%)	38 (19,9%)	0,256	0,76 (0,48-1,20)
Порушення зору	32 (12,3%)	1 (0,5%)	<0,001	0,04 (0,01-0,28)
Порушення координації	139 (53,5%)	38 (19,9%)	<0,001	0,22 (0,14-0,33)
Грубі когнітивні порушення	50 (19,2%)	29 (15,2%)	0,316	0,75 (0,45-1,24)
Окомоторні порушення	38 (14,6%)	27 (14,1%)	1,00	0,96 (0,56-1,64)
Порушення свідомості, дезорієнтація	15 (5,8%)	52 (27,2%)	<0,001	6,11 (3,31-11,28)
Парестезії	20 (7,7%)	7 (3,7%)	0,107	0,46 (0,19-1,11)
М'язова слабкість	6 (2,3%)	9 (4,7%)	0,188	2,09 (0,73-6,00)
Судоми	13 (5,0%)	21 (11,0%)	0,019	2,35 (1,14-4,83)
Дизартрія	26 (10,0%)	5 (2,6%)	0,002	0,24 (0,09-0,64)
Психічні порушення	4 (1,5%)	1 (0,5%)	0,401	0,34 (0,04-3,06)

Водночас, при таких неврологічних проявах ураження ЦНС як парези ЧЛН, моно- і геміпарези, порушення зору, координації та мовлення, які здебільшого супроводжують церебральний токсоплазмоз, цереброваскулярні захворювання, пухлини ГМ, енцефаліти неуточненої етіології, летальні наслідки реєструвались рідше.

Таким чином, проведений аналіз свідчить про те, що клінічні прояви різних за етіологією уражень центральної нервової системи, часто неспецифічні та, більш вірогідно, обумовлені загальними морфологічними змінами у тканині головного мозку, також не виключний вплив ко- інфікування, що потребує уточнення. Асоціація несприятливого прогнозу захворювання з такими клінічними ознаками, як лихоманка $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, порушення свідомості, позитивні менінгеальні симптоми та судоми може виявлятися також у осіб без імуносупресії та потребує подальшого аналізу.

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

3.6.1 Туберкульоз ЦНС: характеристика групи пацієнтів з первинно діагностованим в інфекційному відділенні захворюванням

Діагностика ВІЛ-асоційованого туберкульозу ЦНС представляє значні труднощі, пов'язані із: збільшенням ризику інших інфекцій ЦНС; атиповою характеристикою змін цереброспінальної рідини (особливо у пацієнтів з кількістю $\text{CD4}^+ < 50$ клітин/мкл); частою маніфестацією, захворювання, пов'язаною з розвитком запального синдрому відновлення імунної системи (ЗСВІС), підвищеним ризиком негативних наслідків хвороби [6, 43, 80, 85, 341].

Тому необхідним було проведення аналізу основних характеристик туберкульозного ураження ЦНС у пацієнтів, які первинно потрапили до інфекційних відділень для своєчасної діагностики та оптимального управління цим захворюванням.

Серед 168 хворих з туберкульозом нервової системи було 109 (64,9 %) чоловіків і 59 (35,1 %) жінок. Вік хворих коливався від 21 до 61 років, та в середньому складав $(38,6 \pm 0,59)$ років. Пацієнтів, які вижили та були переведені в профільні відділення, було 45 (26,8 %), інші 123 (73,2 %) померли внаслідок захворювання. Групи хворих, що вижили, та які померли, суттєво не відрізнялись за віком ($p=0,652$ за t-критерієм) та статтю ($p=0,146$ за FET) (табл. 3.12).

Таблиця 3.12 – Основні характеристики випадків туберкульозу ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Показник	Всі пацієнти (n=168)	Живі (n=45)	Померлі (n=123)	Відмінність між групами (p)	OR (95% CI) летального наслідку	
Вік пацієнтів, роки, $M \pm m$	$38,60 \pm 0,59$	$39,04 \pm 1,19$	$38,44 \pm 0,69$	0,652 (t)	1,01 * (0,97-1,06)	
Вік старше 50 років, n (%)	19 (11,3%)	5 (11,1%)	14 (11,4%)	1,0 (FET)	1,03 (0,34-3,06)	
Чоловіча стать, n (%)	109 (64,9%)	25 (55,6%)	84 (68,3%)	0,146 (FET)	1,72 (0,85-3,49)	
Шлях трансмісії, n (%)						
- парентеральний (ЛВНІ)	83 (49,4%)	29 (64,4%)	54 (43,9%)	0,023 (FET)	0,43 (0,21-0,88)	
- статевий	38 (22,6%)	9 (20,0%)	29 (23,6%)	0,682 (FET)	1,23 (0,53-2,88)	
- невідомо	47 (28,0%)	7 (15,6%)	40 (32,5%)	0,033 (FET)	2,62 (1,07-6,41)	
Тривалість періоду від встановлення ВІЛ-статусу до розвитку неврологічних симптомів, роки, (%) або Me (IQR)	< 1	91 (54,2%)	17 (37,8%)	74 (60,2%)	0,014 (FET)	2,49 (1,23-5,05)
	1– 4	44 (26,2%)	17 (37,8%)	27 (21,9%)	0,048 (FET)	0,46 (0,22-0,97)
	5-9	18 (10,7%)	5 (11,1%)	13 (10,6%)	1,0 (FET)	0,95 (0,31-2,84)
	≥ 10	15 (8,9%)	6 (13,3%)	9 (7,3%)	0,233 (FET)	0,51 (0,17-1,55)
	середня	0,0 (0,0-3,0)	3,0 (0,0-4,0)	0,0 (0,0-3,0)	0,009 (U)	1,42 * (1,01-1,99)
Ко-інфекція туберкульозу з іншими патогенами в ЦНС, n (%)	53 (31,5%)	16 (35,6%)	37 (30,1%)	0,575 (FET)	0,78 (0,38-1,61)	
Пацієнти, які почали отримувати АРТ до маніфестації неврологічних захворювань, n (%)	38 (22,6%)	21 (46,7%)	17 (13,8%)	<0,001 (FET)	0,18 (0,08-0,40)	
Примітка. * - OR летального випадку розраховується для меншого значення показника						

Терміни від встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції до госпіталізації в лікарню у зв'язку з маніфестацією неврологічних симптомів були наступними:

- більше 10 років – 15 пацієнтів (8,9 %);
- 5-9 років – 18 пацієнтів (10,7 %);
- 1-4 роки – 44 пацієнти (26,2 %);
- менше 1 року, у тому числі пацієнти, у яких ВІЛ-позитивний статус був встановлений при надходженні до лікарні – 91 пацієнт (54,2 %).

Таким чином, переважна кількість пацієнтів (54,2 %) вперше звернулась до лікаря у пізні терміни від можливого інфікування ВІЛ. Здебільшого це були пацієнти, які померли у лікарні – 74 (60,2 %) проти 17 (37,8 %) ($p=0,014$ FET), що значно знизило шанси щодо успішного лікування. З усіх 123 померлих від церебрального туберкульозу ВІЛ-інфікованих пацієнтів тільки 17 (13,8 %) отримували АРТ.

Шлях трансмісії інфекції був відомий у 121 пацієнта (72,0 %), з яких 38 (22,6 %) склали особи, які були інфіковані статевим шляхом, та 83 (49,4 %) – парентеральним при вживанні наркотиків ін'єкційно (ЛВНІ). Майже у третини померлих від туберкульозу нервової системи пацієнтів (32,5 %) шлях інфікування був невідомий, в той час як серед інших хворих такий відсоток був вдвічі меншим (15,6 %; $p=0,033$ FET).

В 53 (31,5 %) випадках мало місце поєднання церебрального туберкульозу з іншими інфекційними ураженнями нервової системи, в тому числі у 7 пацієнтів (4,2 %) в СМР було одночасно виявлено три збудники. В більшості спостережень ко-інфекція туберкульозу була представлена поєднанням з грибковим менінгоенцефалітом – 27 випадків (16,1 %), у 11 (6,5 %) пацієнтів у СМР була визначена ДНК ЕБВ, у 15 (8,9 %) осіб туберкульоз нервової системи був діагностований разом з церебральним токсоплазмозом, у 4 (2,4 %) – з ЦМВ енцефалітом та у 3 (1,8 %) – з бактеріальним стафіло- та стрептококовим менінгоенцефалітом (у лікворі визначені *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae*). Лімфома головного мозку у поєднанні з туберкульозною інфекцією зареєстрована в одному випадку (0,6 %). У 2-х пацієнтів в анамнезі мав місце ішемічний інсульт.

Незважаючи на відсутність вірогідного взаємозв'язку між летальністю і частотою поєднання туберкульозу з іншими патогенами в ЦНС в цілому ($p=0,575$ FET), визначено тенденцію до збільшення кількості летальних випадків при поєднанні туберкульозу з ЕБВ інфекцією та з грибовою інфекцією. В першому випадку померли 10 із 11 хворих (90,9 %; $p<0,001$ FET), в другому – 19 з 27 хворих (70,4 %; $p=0,006$ FET) (рис. 3.6). Також при наявності у лікворі одночасно збудника туберкульозу та бактеріальної стрепто- та стафілококової інфекції (гнійний характер менінгітів), що мало місце у 3 пацієнтів, спостерігалась 100 % летальність.

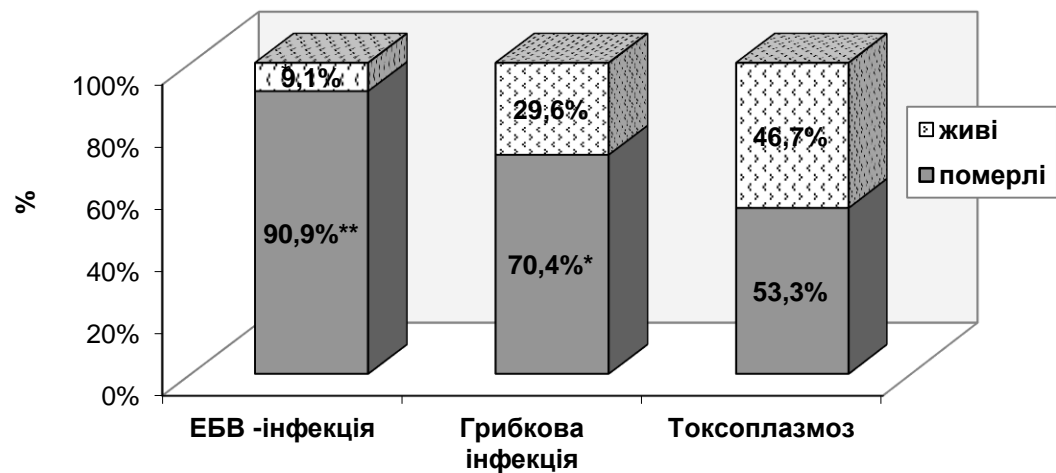


Рисунок 3.6 – Структура летальних випадків у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ко-інфекцією туберкульозу ЦНС

Примітки: * – $p<0,01$; ** – $p<0,001$ порівняно з відсотком пацієнтів, які вижили.

Серед клінічних симптомів найбільш розповсюдженими у пацієнтів з церебральним туберкульозом були: головний біль – 63 пацієнти (37,5 %), лихоманка – 51 (30,4 %), менінгеальні симптоми – 35 (20,8 %), запаморочення та порушення координації – 38 (22,6 %), окомоторні порушення – 36 (21,4 %), порушення свідомості – 25 (14,9 %) (табл. 3.10).

Аналіз основних лабораторних показників довів, що рівень CD4+ ТЛ серед ВІЛ-серопозитивних пацієнтів з туберкульозним ураженням ЦНС знаходився у

межах від 0 клітин/мкл до 1024 клітин/мкл; медіана (Me) CD4+ ТЛ дорівнювала 43,5 кл/мкл (IQR 18,0-85,5), з найменшими рівнями у хворих, які померли – 40,0 (IQR 15,0-73,0) клітин/мкл проти 65,0 (IQR 29,0-203,0) клітин/мкл у тих, що вижили ($p=0,005$ за U-критерієм). Розрахунок показника відношення шансів показав, що ризик летального наслідку у ВІЛ-інфікованих хворих з туберкульозним ураженням ЦНС зростає в 2,43 рази (OR=2,43; 95 % CI 1,20-4,90) при концентрації CD4+ТЛ у сироватці крові менше 50 клітин/мкл (табл. 3.13).

Таблиця 3.13 – Основні лабораторні показники у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з церебральним туберкульозом

Показник		Всі пацієнти (n=168)	Живі (n=45)	Померлі (n=123)	Відмінність між групами (p)	OR (95% CI) летального наслідку
Рівень CD4+ (клітин/мкл) в період розвитку неврологічних симптомів, n (%) або Me (IQR)	0-50	94 (56,0%)	18 (40,0%)	76 (61,8%)	0,014 (FET)	2,43 (1,20-4,90)
	51-100	42 (25,0%)	12 (26,7%)	30 (24,4%)	0,841 (FET)	0,89 (0,40-1,94)
	>100	32 (19,0%)	15 (33,3%)	17 (13,8%)	0,007 (FET)	0,32 (0,14-0,72)
	середній	43,5 (18,0-85,5)	65,0 (29,0-203,0)	40,0 (15,0-73,0)	0,005 (U)	1,91 ** (1,24-2,94)
Lg вірусного навантаження (ВН), копій/мл, Me (IQR)		5,35 (3,55-5,87)	3,66 (1,60-5,49)	5,66 (5,12-5,99)	0,001 (U)	1,75 * (1,25-2,45)
Лейкоцити у СМР, клітин/мл, Me (IQR)		13,0 (3,0-115,0)	10,0 (3,0-55,0)	21,0 (3,0-161,0)	0,333 (U)	1,0 * (1,0-1,01)
Білок у СМР, г/л, Me (IQR)		0,33 (0,23-0,66)	0,33 (0,24-0,41)	0,40 (0,23-0,81)	0,238 (U)	2,24 * (0,81-6,14)
Глюкоза у СМР, ммоль/л, M±m		2,25±0,11	2,39±0,21	2,19±0,12	0,392 (t)	1,19 ** (0,80-1,79)
Примітка. OR летального випадку розраховується для більшого (*) або меншого (**) значення показника						

Вірусне навантаження (ВН) мало значний діапазон: від мінімального показника менш ніж 40 РНК копій/мл до максимального - 4805702 РНК копій/мл, медіана ВН дорівнювала – 226972 РНК копій/мл (IQR 3544-747663). Більш високе ВН також відзначалось у померлих пацієнтів – 459365 (IQR 131366-981238) РНК копій/мл або 5,66 (IQR 5,12-5,99) Lg коп/мл, що вірогідно перевищувало аналогічні показники у тих, хто був виписаний з покращенням

стану – 4533 (IQR 40-306512) РНК копій/мл або 3,66 (IQR 1,60-5,49) Lg коп/мл ($p=0,001$ U).

Дослідження СМР у пацієнтів з туберкульозним ураженням ЦНС визначило значні коливання основних показників. Так, вміст лейкоцитів у лікворі варіював у широких межах – від 0 до 1700 клітин/мл (у випадку поєднання зі стафілококовим менінгітом, у середньому – 13,0 клітин/мл (IQR 3,0-115,0) без вірогідної залежності від наслідку захворювання ($p=0,333$ за U-критерієм). 68 (40,5 %) пацієнтів мали лабораторні ознаки менінгіту. Рівень протеїну в СМР пацієнтів з ВІЛ-асоційованим туберкульозом нервової системи коливався від 0,03 г/л до 3,30 г/л та в середньому складав 0,33 г/л (IQR 0,23-0,66), а рівень глюкози у СМР був від 0,2 до 7,0 ммоль/л та в середньому дорівнював $2,25 \pm 0,11$ ммоль/л.

Таким чином, аналіз лабораторних даних показав, що хоча середні показники і відображали характерні для туберкульозного менінгіту зміни, в деяких випадках не спостерігалось типової лабораторної картини, можливо внаслідок глибокої імуносупресії, або/і поєднаної ко-інфекції, що потребує подальшого уточнення з розширенням спектру досліджуваних маркерів патології нервової системи. Результати дослідження свідчать про велику кількість летальних випадків (73,2 %) при туберкульозі нервової системи серед пацієнтів, які потрапили до інфекційних відділень через інфікування ВІЛ. У більшості (54,2 %) пацієнтів з туберкульозом нервової системи ВІЛ-інфекцію діагностовано пізно, практично, одночасно з туберкульозом, що в значній мірі обумовило неефективність лікування. Результати дослідження доводять, що значна частина ВІЛ-інфікованих пацієнтів з туберкульозом нервової системи має коморбідність з іншими інфекційними захворюваннями, серед яких найчастіше діагностуються грибові менінгоенцефаліти, токсоплазмоз головного мозку, Епштейна-Барр вірусна інфекція та стрептококові і стафілококові менінгіти. Тенденція до більш злоякісного перебігу туберкульозу ЦНС спостерігається при наявності ЕБВ та грибової інфекції в лікворі. Отримані дані ставлять питання про необхідність поглиблення міждисциплінарної співпраці між

інфекціоністами та фтизіатрами для ефективного вирішення проблеми ко-інфекції ВІЛ-туберкульоз.

3.6.2 Токсоплазмоз ЦНС: основні характеристики групи пацієнтів

З 451 пацієнтів з ВІЛ-асоційованими ураженнями головного мозку, які знаходились на лікуванні в м. Дніпро та Дніпропетровській області в період з 2010 по 2017 рік, у 135 (29,9 %) був діагностований токсоплазмоз ЦНС.

Як видно з таблиці 3.14, більшість хворих склали чоловіки – 71 (52,6 %), жінок було 64 (47,4 %). Вік хворих коливався від 24 до 61 року, та в середньому склав ($37,79 \pm 0,64$) років. Осіб старших за 50 років було 16 (11,9 %).

Таблиця 3.14 - Основні характеристики випадків церебрального токсоплазмозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Показник	Всі пацієнти (n=135)	Живі (n=106)	Померлі (n=29)	Відмінність між групами (p)	OR (95% CI)	
Вік пацієнтів, роки, $M \pm m$	37,79±0,64	37,47±0,72	38,93±1,46	0,354 (t)	1,03 * (0,97-1,08)	
Вік старше 50 років, n (%)	16 (11,9%)	13 (12,3%)	3 (10,3%)	1,00 (FET)	0,83 (0,22-3,15)	
Чоловіча стать, n (%)	71 (52,6%)	57 (53,8%)	14 (48,3%)	0,677 (FET)	0,80 (0,35-1,84)	
Шлях трансмісії, n(%)						
- парентеральний (ЛВІН)	47 (34,8%)	39 (36,8%)	8 (27,6%)	0,389 (FET)	0,65 (0,26-1,63)	
- статевий	54 (40,0%)	48 (45,3%)	6 (20,7%)	0,019 (FET)	0,32 (0,12-084)	
- невідомо	34 (25,2%)	19 (17,9%)	15 (51,7)	<0,001(FET)	4,91 (2,02-11,94)	
Тривалість періоду від встановлення ВІЛ-статусу до розвитку неврологічних симптомів, роки, n (%) або Me (IQR)	< 1	43 (31,9%)	24 (22,6%)	19 (65,5%)	<0,001 (FET)	6,49 (2,64-15,95)
	1– 4	46 (34,1%)	39 (36,8%)	7 (24,1%)	0,270 (FET)	0,55 (0,21-1,41)
	5-9	25 (18,5%)	23 (21,7%)	2 (6,9%)	0,103 (FET)	0,27 (0,06-1,23)
	≥10	21 (15,6%)	20 (18,9%)	1 (3,4%)	0,045 (FET)	0,15 (0,02-1,22)
	середня	3 (0-7)	4 (1-7)	0 (0-2)	<0,001 (U)	1,27 ** (1,09-1,50)

Продовження таблиці 3.14

Показник	Всі пацієнти (n=135)	Живі (n=106)	Померлі (n=29)	Відмінність між групами (p)	OR (95% CI)
Ко-інфекція токсоплазмозу з іншими патогенами в ЦНС, n (%), в т.ч.:	30 (22,2 %)	16 (15,1%)	14 (48,3%)	<0,001 (FET)	5,25 (2,13-12,94)
- туберкульоз, n (%)	14 (10,4%)	7 (6,6%)	7 (24,1%)	0,012 (FET)	4,50 (1,42-14,29)
- мікози, n (%)	6 (4,4%)	4 (3,8%)	2 (6,9%)	0,609 (FET)	1,89 (0,32-11,04)
- ЕБВ, n (%)	10 (7,4%)	5 (4,7%)	5 (17,2%)	0,037 (FET)	4,21 (1,11-15,90)
Пацієнти, які отримували АРТ до початку маніфестації неврологічних захворювань, n (%)	18 (13,3%)	18 (17,0%)	–	<0,001 (FET)	4,71 (1,92-11,51)
Примітка. OR летального випадку розраховується для більшого (*) або меншого (**) значення показника					

Більшість пацієнтів – 106 (78,5 %) було виписано із лікарні з покращенням стану. Кількість пацієнтів, які померли внаслідок токсоплазмозу склала – 29 (21,5 %). Групи пацієнтів, що вижили або померли суттєво не відрізнялись ($p > 0,05$) за віком ($37,47 \pm 0,72$ проти $38,93 \pm 1,46$ років), кількістю пацієнтів старше 50 років (12,3 % проти 10,3 %) та за гендерним складом (чоловіків 53,8 % проти 48,3 % жінок).

Серед всіх пацієнтів з церебральним токсоплазмозом – 40,0 % інфікувались ВІЛ статевим шляхом, тих, хто вживає наркотики ін'єкційно (ЛВНІ) було 34,8 %. Серед пацієнтів, які вижили також було більше тих, хто мав статевий шлях інфікування – 45,3 % проти 20,7 % ($p = 0,019$ FET) при летальних випадках. У чверті хворих з токсоплазмозом (25,2 %) не встановлено шлях трансмісії ВІЛ, причому їх відсоток був майже втричі вищим серед померлих пацієнтів – 51,7 % проти 17,9 % ($p < 0,001$ FET), що може бути пов'язаним з більш пізнім діагностуванням ВІЛ у пацієнтів, які мали летальні наслідки, в період маніфестації неврологічних проявів, важкістю стану при госпіталізації та неможливістю уточнення епідеміологічного діагнозу.

Дані, які наведені в таблиці 3.14, свідчать, що у 43 пацієнтів (31,9 %) з церебральним токсоплазмозом ВІЛ-статус був визначений у той же рік або одночасно з розвитком токсоплазмозу, переважно це спостерігалось у померлих пацієнтів – 65,5 % проти 22,6 % ($p < 0,001$ FET). Відповідно, середній час від детекції ВІЛ до неврологічних проявів був значно більшим у пацієнтів, які вижили, ніж у померлих – медіана 4 (IQR 1-7) роки проти 0 (IQR 0-2) роки ($p < 0,001$ U).

АРТ до початку маніфестації неврологічних захворювань отримували лише 18 (13,3 %) хворих, що підвищило їх шанси щодо сприятливого прогнозу.

У 30 пацієнтів (22,2 %) мало місце поєднання токсоплазмозу з іншими захворюваннями ЦНС (табл. 3.14). При цьому, відносний ризик летального наслідку збільшувався в 4,5 рази (95 % СІ 1,42-14,29) при ко-інфекції токсоплазмозу з туберкульозом ($p < 0,05$) і в 4,21 рази (95 % СІ 1,11-15,90) при сполученні токсоплазмозу з ЕБВ-інфекцією ЦНС ($p < 0,05$). Інфікування дріжджовими та дріждюподібними грибами також мало тенденцію до більшого розповсюдження серед тих пацієнтів, які померли – 6,9 % проти 3,8 % ($p > 0,05$), що при більшій кількості спостережень, може дати більш вагомні результати.

Найбільш розповсюдженими клінічними симптомами токсоплазмозу ЦНС були: головний біль – 45 пацієнтів (33,3 %), парези ЧМН і кінцівок – 59 (43,7 %), запаморочення та порушення координації – 62 (45,9 %), когнітивні порушення – 22 (16,3 %), дизартрія – 17 (12,6 %), підвищення температури $\geq 38,0$ і судоми – по 15 (11,1 %) пацієнтів, також у 2, 2 % хворих мали місце психічні розлади (табл. 3.10). Різноманіття неврологічних клінічних проявів при токсоплазмозі може бути пов'язаним із морфологічними особливостями уражень. Не виключена можливість маніфестації деяких вказаних клінічних симптомів за рахунок ко-інфікування ЦНС.

Більшість випадків токсоплазмозу ЦНС відбувалось у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на тлі глибокої імуносупресії. Як видно з таблиці 3.15, 76 (56,3 %) пацієнтів мали рівень CD4+ТЛ менший 50 клітин/ мкл, в тому числі серед померлих пацієнтів цей показник був у 1,5 рази вищим – 75,9 % проти 50,9 %

($p=0,020$ FET). Розрахунок показника відношення шансів показав, що ризик летального наслідку у ВІЛ-інфікованих хворих з токсоплазмозним ураженням ЦНС при концентрації CD4+ ТЛ у сироватці крові менше 50 клітин/мкл зростає в 3,03 рази (95 % СІ 1,18-7,75). Медіана CD4+ТЛ в період розвитку неврологічних захворювань у хворих з токсоплазмозом ЦНС склала 44,5 (IQR 21-100) клітин/ мкл, з них у пацієнтів, які померли, – 33 (15-44) клітин/ мкл проти 52 (25-106) клітин/ мкл в осіб, які вижили ($p=0,012$ U).

Медіана вірусного навантаження (Lg ВН) в період розвитку неврологічних симптомів склала 4,96 (IQR 1,60-5,80) копій/мл, а у пацієнтів, які померли, дорівнювала 6,20 (IQR 6,05-6,31) копій/мл і значно перевищувала аналогічний показник у тих, хто був виписаний з покращенням стану – 4,89 (IQR 1,60-5,72) копій/мл ($p=0,029$ U). Це відповідало повній відсутності АРТ до початку маніфестації неврологічних захворювань серед тих, хто мав летальні наслідки хвороби ($p<0,001$).

Таблиця 3.15 – Основні лабораторні показники у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з церебральним токсоплазмозом

Показник		Всі пацієнти (n=135)	Живі (n=106)	Померлі (n=29)	Відмінність між групами (p)	OR (95% СІ) летального наслідку
Рівень CD4+ (клітин/мкл) в період розвитку неврологічних симптомів, n (%) або Me (IQR)	0-50	76 (56,3%)	54 (50,9%)	22 (75,9%)	0,020 (FET)	3,03 (1,18-7,75)
	51-100	26 (19,3%)	22 (20,8%)	4 (13,8 %)	0,595 (FET)	0,61 (0,19-1,96)
	>100	33 (24,4%)	30 (28,3%)	3 (10,3%)	0,053 (FET)	0,29 (0,08-1,05)
	середній	44,5 (21-100)	52 (25-106)	33 (15-44)	0,012 (U)	1,01 ** (1,0-1,02)
Lg вірусного навантаження (ВН), РНК ВІЛ, копій/мл, Me (IQR)		4,96 (1,60-5,80)	4,89 (1,60-5,72)	6,20 (6,05-6,31)	0,029 (U)	1,63 * (1,02-3,32)
Білок у СМР, г/л, M±m		0,43±0,09	0,46±0,13	0,39±0,09	0,665 (t)	1,21 ** (0,43-3,40)

Примітка. OR летального випадку розраховується для більшого (*) або меншого (**) значення показника

Результати дослідження рівня протеїну у СМР не виявили суттєвих розбіжностей, у пацієнтів, залежно від наслідків хвороби – 0,46±0,13 г/л проти

0,39±0,09 г/л у пацієнтів, які вижили та які померли, відповідно ($p>0,05$) (табл. 3.15).

Таким чином, аналіз епідеміологічних та клініко лабораторних даних пацієнтів з церебральним токсоплазмозом показав значну питому вагу даного захворювання серед ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС у пацієнтів Дніпропетровської області, що співпадає з даними досліджень по Європейському регіону, у 56,3 % пацієнтів токсоплазмоз діагностується на тлі глибокої імуносупресії та у 21,5 % первинно діагностований токсоплазмоз закінчується летально. Дослідження показало високу залежність несприятливого прогнозу захворювання від кількості CD4+ ТЛ менше 50 клітин/мкл (OR=3,03; 95% CI 1,18-7,75) та наявності ко-інфекцій ЦНС (OR=5,25; 95% CI 2,13-12,94), найбільш вагомими з яких щодо несприятливого прогнозу виявилися туберкульоз ЦНС (OR=4,50; 95% CI 1,42-14,29) та ЕБВ-інфікування (OR=4,21; 95% CI 1,11-15,90).

3.6.3 Мікози ЦНС: характеристика групи пацієнтів, ризику та прогноз

Досліджено 77 пацієнтів від 19 до 59 років з грибковими дріжджовими та дріжджіподібними інфекціями ЦНС, середній вік – (38,3±0,85) років.

Більшість пацієнтів були у віці 35-44 років (44,2 %). Чоловіки склали більшість – 48 (62,3 %). Пацієнтів, які вижили було 37 (48,1 %). Інші 40 (51,9 %) хворих померли внаслідок надважкого перебігу захворювання, серед яких також переважали чоловіки – 27 (67,5 %). *Candida spp.* було культурально підтверджено у 37 (48,1 %) пацієнтів; в 6 (7,8 %) випадках підтверджена наявність *Cryptococcus spp.*, інші грибкові агенти були розцінені, як невизначені дріжджі.

З'ясування шляхів передачі ВІЛ-інфекції показало, що 44,2 % хворих вживали наркотики, причому цей відсоток був достовірно вищим серед тих, хто вижив, – 62,2 % проти 27,5 % ($p=0,003$ FET).

Для 20 (50,0 %) хворих, які померли, і 6 (16,2 %), що вижили, шлях передачі був невідомий, оскільки ВІЛ-інфекція була діагностована безпосередньо перед смертю, а їх фізичний стан не дозволив провести детальну співбесіду (табл. 3.16).

Проміжок часу між виявленням ВІЛ та розвитком грибкової інфекції ЦНС в середньому становив 2 (IQR 0-7) років у діапазоні від 0 до 17 років. У майже половини пацієнтів, які померли (47,5 %), та більше третини тих, хто вижив (35,1 %), ВІЛ-інфекцію було діагностовано пізно, протягом того ж року або одночасно з виявленням проявів зі сторони ЦНС. Тому обсяг призначення АРТ до виникнення неврологічних симптомів був низьким – 15,0 % померлих і 40,5 % серед тих, хто вижив ($p=0,020$ FET).

Таблиця 3.16 – Основні характеристики пацієнтів з ВІЛ та грибковою інфекцією ЦНС

Показник		Всі пацієнти (n=77)	Живі (n=37)	Померлі (n=40)	Відмінність між групами (p)
Вік пацієнтів, роки, $M \pm m$		38,3 \pm 0,85	39,0 \pm 1,23	37,7 \pm 1,20	0,453 t
Чоловіча стать, n (%)		48 (62,3%)	21 (56,8%)	27 (67,5%)	0,356 FET
Шлях трансмісії, n(%)					
- парентеральний (ЛВІН)		34 (44,2%)	23 (62,2%)	11 (27,5%)	0,003 FET
- статевий		17 (22,1%)	8 (21,6%)	9 (22,5%)	1,00 FET
- невідомо		26 (33,7%)	6 (16,2%)	20 (50,0%)	0,002 FET
Тривалість періоду від встановлення ВІЛ-статусу до розвитку неврологічних симптомів, роки, n (%) або Me (IQR)	< 1	32 (41,5%)	13 (35,1%)	19 (47,5%)	0,356 FET
	1– 4	17 (22,1%)	9 (24,3%)	8 (20,0%)	0,785 FET
	5-9	19 (24,7%)	12 (32,5%)	7 (17,5%)	0,186 FET
	≥ 10	9 (11,7%)	3 (8,1%)	6 (15,0%)	0,484 FET
	середня	2,0 (0,0-7,0)	4 (0,0-7,0)	1,0 (0,0-5,0)	0,232 U
Пацієнти, які почали отримувати АРТ до маніфестації невроло-гічних захворювань, n (%)		21 (27,3%)	15 (40,5%)	6 (15,0%)	0,020 FET

У більшості випадків (53 пацієнти – 68,8 %) було діагностовано поєднання грибкової інфекції з іншими інфекціями ЦНС (подвійна та потрійна ко-інфекція) (табл. 3.17), що ускладнює об'єктивну оцінку клінічних та лабораторних характеристик та може вплинути на результат лікування. Так, частка комбінованої інфекції була дещо нижчою серед тих, хто залишився в живих (59,5 %), ніж у померлих пацієнтів (77,5 %) ($p=0,139$ FET).

Найбільш поширеними клінічними проявами у пацієнтів з грибовою моноінфекцією були головний біль (23 з 24 пацієнтів - 95,8 %), координаційні розлади: запаморочення, хиткість ходи та невдалі координаційні тести (19 осіб - 79,2 %); позитивні менінгеальні симптоми (переважно ригідність м'язів потилиці) спостерігались у 10 (41,7 %) хворих; також спостерігались: порушення свідомості у 3 (12,5 %) випадках; когнітивні розлади у 4 (16,7 %); порушення зору виявлено у 3 (12,5 %) хворих; дефіцит черепних нервів у 8 (33,3 %); судоми у 3 (12,5 %); дизартрія у 3 (12,5 %), тремор язика у одного пацієнта (4,2 %); тремтіння повік також у одного пацієнта (4,2 %).

Таблиця 3.17 – Частота і спектр ко-інфекції у пацієнтів з ВІЛ та грибовою інфекцією ЦНС

Показник		Всі пацієнти (n=77)	Живі (n=37)	Померлі (n=40)	Відмінність між групами (p)
Грибкова моноінфекція, n (%)		24 (31,2%)	15 (40,5%)	9 (22,5%)	0,139 FET
Ко-інфекція з іншими патогенами, n (%)		53 (68,8%)	22 (59,5%)	31 (77,5%)	0,139 FET
Структура ко-інфекції з іншими патогенами в ЦНС, n (%)	МБТ	31 (58,5%)	10 (45,5%)	21 (67,7%)	0,158 FET
	ЕБВ	15 (28,3%)	11 (50,0%)	4 (12,9%)	0,005 FET
	Бактеріальні менінгіти	3 (5,7%)	–	3 (9,7%)	0,258 FET
	Токсоплазма	4 (7,5%)	3 (13,6%)	1 (3,2%)	0,295 FET
	ЦМВ	1 (1,9%)	–	1 (3,2%)	1,00 FET
	ПМЛ	6 (11,3%)	–	6 (19,4%)	0,035 FET
	ВПГ	3 (5,7%)	–	3 (9,7%)	0,258 FET

Таким чином, клінічні прояви грибкового ураження ЦНС виявилися неспецифічними та включали підвищення температури, головний біль, менінгеальні симптоми; порушення психічного стану, розлади зору, паралічі черепних нервів та порушення свідомості. Спільність клінічних проявів ускладнює клінічний діагноз, особливо з урахуванням підгострого початку захворювання, аналогічно іншим збудникам.

Середній вміст ВІЛ РНК становив 135537 (IQR 32685-255632) копій/мл. Середнє вірусне навантаження у пацієнтів, які померли, було вище, ніж у тих, хто вижив – 185971 (IQR 104288,5-308367) копій / мл проти 101052 (IQR 17688-220590) копій/мл ($p=0,210$ U).

Більшість пацієнтів (62,3 %) мали абсолютний показник CD4+ ТЛ <50 клітин/ мкл, що відповідало важкій імуносупресії. Лише деякі пацієнти (6,5 %) мали абсолютний показник CD4+ТЛ більше 200 клітин / мкл. Середня кількість клітин CD4 становила 50 (IQR 12-123) клітин / мкл серед пацієнтів, що вижили, і 34 (IQR 9,5-92,5) клітин / мкл серед померлих пацієнтів ($p=0,173$ U) (табл. 3.18).

Таблиця 3.18 – Основні лабораторні показники у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з грибковою інфекцією ЦНС

Показник		Всі пацієнти (n=77)	Живі (n=37)	Померлі (n=40)	Відмінність між групами (p)
Рівень CD4+ (клітин/мкл) в період розвитку неврологічних симптомів, n (%) або Me (IQR)	0-50	48 (62,3%)	21 (56,8%)	27 (67,5%)	0,356 FET
	51-100	11 (14,3%)	5 (13,5%)	6 (15,0%)	1,00 FET
	>100	18 (23,4%)	11 (29,7%)	7 (17,5%)	0,282 FET
	серед- ній	47,0 (10,0-100)	50,0 (12,0-123)	34 (9,5-92,5)	0,173 U
Lg вірусного навантаження (ВН), копій/мл, Me (IQR)		5,16 (4,50-5,41)	4,84 (4,22-5,34)	5,28 (5,0-5,48)	0,210 U
Наявність плеоцитозу (підвищення лейкоцитів у СМР), n (%)	всього	38 (49,4%)	18 (48,6%)	20 (50,0%)	1,00 FET
	моно інфекція	7 (29,2%)	4 (26,7%)	3 (33,3%)	1,00 FET
	ко інфекція	31 (58,5%)	14 (63,6%)	17 (54,8%)	0,581 FET
Лейкоцити у лікворі, клітин/мл, Me (IQR)		14,0 (2,0-92,0)	10,5 (2,0-57,5)	21,0 (2,0-115)	0,048 U
Білок у СМР, г/л, M±m		0,46±0,06	0,44±0,07	0,48±0,09	0,711 t
Глюкоза у СМР, ммоль/л, M±m		2,56±0,12	2,71±0,20	2,43±0,13	0,229 t

Майже половина пацієнтів (49,4 %) мали плеоцитоз: підвищена кількість лейкоцитів у СМР була виявлена у 50,0 % померлих пацієнтів та 48,6 % хворих, що залишилися в живих. Середній рівень лейкоцитів у СМР становив 14,0 (IQR 2,0-92,0) клітин / мл. Пацієнти, які померли, мали вищі середні рівні (медіани) лейкоцитів – 21,0 (IQR 2,0-115) клітин/мл проти 10,5 (IQR 2,0-57,5) клітин/мл

($p=0,048$ U). Параметри СМР у пацієнтів з моноінфікуванням дріжджовими грибами не показали відмінностей між тими, хто помер і хто вижив ($p>0,05$). Підвищена кількість лейкоцитів виявлена приблизно у третини пацієнтів з моноінфекцією, в тому числі у 33,3 % пацієнтів, які померли, і у 26,7 % хворих, що залишилися в живих. У випадку ко-інфекції ці пропорції становили 54,8 % та 63,6 %, відповідно. Проте порівняння кількості лейкоцитів у СМР усіх пацієнтів свідчить про те, що частка плеоцитозу була набагато вищою серед тих, хто мав ко-інфекцію, ніж у пацієнтів з моноінфекцією.

Таким чином, виявлені нами дані, що пацієнти з грибковими інфекціями мали більший плеоцитоз в разі ко-інфекції, свідчать про те, що причиною плеоцитозу могли бути інші фактори, насамперед, мікобактеріальна інфекція та збудники гнійного менінгіту. Характер плеоцитозу та гіпоглікемія при грибковому менінгіті не відрізняються від того, що спостерігається при туберкульозному менінгіті, та співпадає з даними інших досліджень [14].

Середня концентрація білка у СМР становила ($0,46\pm 0,06$) г/л і не відрізнялась у пацієнтів, що залишилися в живих та померлих ($p>0,05$). 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).

Багатомірний аналіз з використанням бінарної логістичної регресійної моделі з залежними змінними помер/ вижив (табл. 3.19) показав, що ризик смерті був вищий серед тих, хто мав туберкульоз (OR=2,98; 95% CI 1,13-7,87), і нижчий серед тих, хто заразився вірусом Епштейна-Барр (OR=0,26; 95% CI 0,07-0,94) та пацієнтів, які приймали АРТ (OR=0,25; 95% CI 0,09-0,78).

Таблиця 3.19 – Результати логістичної регресії оцінки ризику смерті у ВІЛ-пацієнтів з неврологічними ускладненнями, викликаними дріжджовими грибами

Показник	Всі пацієнти (n=77)	Живі (n=37)	Померлі (n=40)	OR (95% CI) летального наслідку	Рівень значимості показника (p)
Прийом АРТ до маніфестації неврологічних захворювань	21 (27,3%)	15 (40,5%)	6 (15,0%)	0,25 (0,09-0,78)	0,016
Ко-інфекція з МБТ	31 (40,3%)	10 (27,0%)	21 (52,5%)	2,98 (1,13-7,87)	0,022
Ко-інфекція з ЕБВ	15 (19,5%)	11 (29,7%)	4 (10,0%)	0,26 (0,07-0,94)	0,027

Ризик смерті з часом значно зменшився, однак, оскільки ця асоціація не співпадала з описаними вище, рік неврологічної діагностики не був включений в остаточну регресійну модель. Дерево класифікації, побудоване за допомогою CRT-методу (рис. 3.7), дозволило забезпечити точність прогнозування на рівні 71,4 % та оцінити ризик для всіх комбінацій АРТ, туберкульозу та ЕБВ.

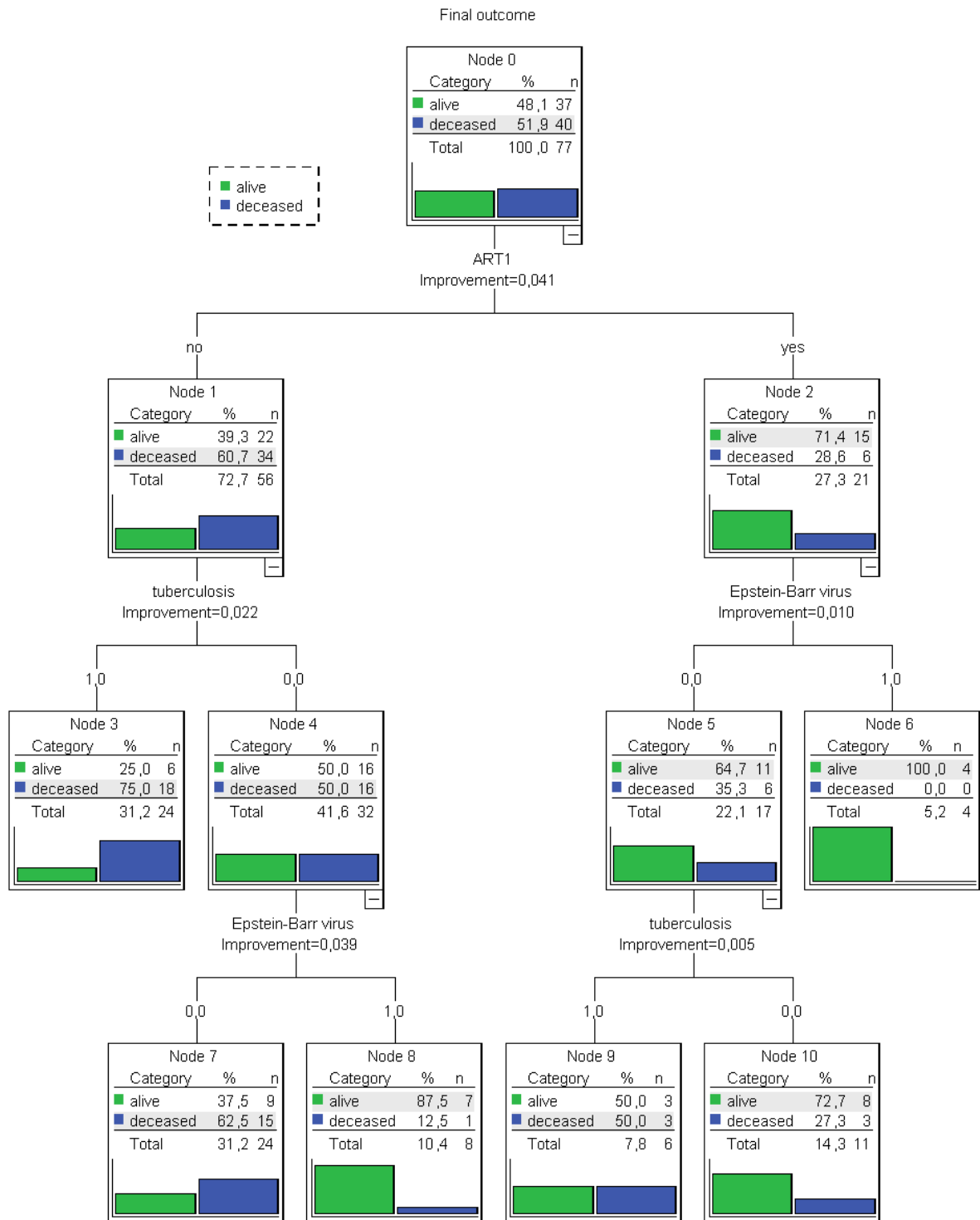


Рисунок 3.7 – Дерево класифікації кінцевих результатів неврологічних ускладнень, викликаних грибковими інфекціями, у хворих на ВІЛ, методом CRT

Як показує «дерево», серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які не отримують АРТ, з мікозами ЦНС та туберкульозом ризик смерті склав 75 %, тоді як при сполученні мікозів з ЕБВ-інфекцією цей відсоток становить лише 12,5 %. Серед ВІЛ-позитивних пацієнтів з грибковою інфекцією ЦНС, які отримували АРТ, за наявності ко-інфекції туберкульозу ризик смерті склав 50 %, в той час, як у пацієнтів з АРТ та ЕБВ-інфекцією всі пацієнти вижили.

Таким чином, аналіз випадків грибкових уражень ЦНС показав високий рівень смертності (51,9 %) серед пацієнтів даної групи, підвищення ризику летального наслідку захворювання у пацієнтів з ко-інфекцією туберкульозу, та зниження при інфікуванні вірусом Епштейна-Барр, що потребує більш детального дослідження. Коливання рівня показників СМР може бути пов'язаним, як із ко-інфекцією так і з різними варіантами дріжджових та дріжджіподібних грибів, що потребує підвищення специфічності діагностики.

3.6.4 Епштейна-Барр вірусна інфекція в структурі захворювань ЦНС

Із 451 пацієнта з ВІЛ-асоційованими ураженнями головного мозку, які знаходились на лікуванні в м. Дніпропетровську та області в період з 2010 по 2017 рік, у 48 (10,6 %) в лікворі була виявлена ДНК ЕБВ. З них 24 (50,0 %) пацієнти були виписані з покращенням стану, а 24 (50,0 %) – померли (табл. 3.20).

Як видно з таблиці 3.20, більшість хворих склали чоловіки – 27 (56,3 %), жінок було 21 (43,8 %). Вік хворих коливався від 26 до 56 років, та в середньому склав $(39,8 \pm 1,13)$ років. У більшості пацієнтів з ЕБВ-інфекцією ЦНС – 27 (56,3 %) ВІЛ-статус був визначений пізно: у той же рік або одночасно з розвитком ВІЛ-асоційованих неврологічних уражень, наслідком чого могла бути відсутність в деяких випадках необхідних досліджень (вірусного навантаження), а також низький відсоток пацієнтів с призначеною АРТ: тільки 12 (25,0 %) з усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ЕБВ-інфекцією ЦНС.

Таблиця 3.20 – Демографічна та епідеміологічна характеристика випадків ЕБВ інфекції ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Показник	Всі пацієнти (n=48)	Живі (n=24)	Померлі (n=24)	Відмінність між групами (p)	
Вік пацієнтів, роки, M±m	39,8±1,13	41,0±1,75	38,5±1,41	0,272 t	
Чоловіча стать, n (%)	27 (56,3%)	13 (54,2%)	14 (58,3%)	1,00 FET	
Шлях трансмісії, n(%)					
- парентеральний (ЛВІН)	15 (31,3%)	7 (29,2%)	8 (33,3%)	1,00 FET	
- статевий	16 (33,3%)	9 (37,5%)	7 (29,2%)	0,760 FET	
- невідомо	17 (35,4%)	8 (33,3%)	9 (37,5%)	1,00 FET	
Тривалість періоду від встановлення ВІЛ-статусу до розвитку неврологічних симптомів, роки, n (%) або Me (IQR)	< 1	27 (56,3%)	12 (50,0%)	15 (62,5%)	0,245 FET
	1– 4	11 (22,9%)	6 (25,0%)	5 (20,8%)	1,00 FET
	5-9	8 (16,7%)	6 (25,0%)	2 (8,3%)	0,245 FET
	≥10	2 (4,1%)	–	2 (8,3%)	0,489 FET
	середня	0,0 (0,0-3,5)	0,5 (0,0-5,5)	0,0 (0,0-2,0)	0,495 U
Пацієнти, які почали отримувати АРТ до маніфестації неврологічних захворювань, n (%)	12 (25,0%)	6 (25,0%)	6 (25,0%)	1,00 FET	

Кількість осіб, у яких ВІЛ- статус був визначений за 5 та більше років до розвитку неврологічних уражень, була значно меншою та склала 10 (20,8 %) осіб. При цьому не встановлено вірогідного зв'язку між вищезазначеними показниками (термін встановлення ВІЛ-статусу, вік хворих, прийом АРТ) і летальністю ($p > 0,05$).

Переважає кількість випадків перебігу ЕБВ-інфекції ЦНС відбувалась у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на тлі глибокої імуносупресії. Як видно з таблиці 3.21, 75,0 % пацієнтів мали рівень CD4 менший 100 клітин/мкл, з яких у половини (52,1 %) хворих кількість CD4 була меншою, ніж 50 клітин / мкл.

Таблиця 3.21 – Основні лабораторні показники у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ЕБВ інфекцією ЦНС

Показник		Всі пацієнти (n=48)	Живі (n=24)	Померлі (n=24)	Відмінність між групами (p)
Рівень CD4+ (клітин/мкл) в період розвитку неврологічних симптомів, n (%) або Me (IQR)	0-50	25 (52,1%)	10 (41,7%)	15 (62,5%)	0,248 FET
	51-100	11 (22,9%)	4 (16,7%)	7 (29,2%)	0,494 FET
	>100	12 (25,0%)	10 (41,7%)	2 (8,3%)	0,017 FET
	серед- ній	45,0 (21,0-95,0)	57,0 (21,0-150,0)	40,5 (20,0-73,0)	0,240 U
Lg вірусного навантаження (ВН), копій/мл, Me (IQR)		5,34 (5,11-5,73)	5,16 (4,82-5,47)	5,68 (5,22-6,09)	0,142 U
Наявність плеоцитозу, n (%)		27 (56,3%)	16 (66,7%)	11 (45,8%)	0,244 U
Білок у СМР, г/л, M±m		0,59±0,09	0,66±0,14	0,53±0,12	0,473 t
Глюкоза у СМР, ммоль/л, M±m		2,30±0,17	2,27±0,21	2,33±0,27	0,856 t

Медіана CD4+ТЛ у пацієнтів з ЕБВ-інфекцією в ЦНС дорівнювала 45,0 клітин/мкл.

Показник вірусного навантаження (ВН) в період розвитку неврологічних симптомів коливався від: від 40 (lg=1,60) РНК копій/мл до 2064486 (lg=6,31) РНК копій/мл. Медіана lg ВН склала 5,34 РНК копій/мл.

Плеоцитоз виявлений у 27 (56,3 %) всіх ВІЛ-позитивних пацієнтів з ЕБВ-інфекцією ЦНС, в тому числі у 6 (12,5 %) з моноінфекцією ЕБВ, що дозволило діагностувати менінгіт, як один з клінічних варіантів ЕБВ ЦНС.

В переважній кількості випадків – 33 (68,8 %) мало місце поєднання ЕБВ-інфекції з іншими захворюваннями ЦНС, наявність яких була обґрунтована спеціальними лабораторними та/або рентгенологічними даними, відповіддю на терапію, а в летальних випадках – результатами автопсії.

Найбільш часто ЕБВ, як ко-інфекція двох патогенів, виявлявся у СМР ВІЛ-інфікованих пацієнтів з церебральним токсоплазмозом та кандидозною інфекцією ЦНС – по 9 з 33 випадків (по 27,3 %), туберкульозом ЦНС – 7 випадків (21,2 %), також мали місце 2 випадки (6,1 %) поєднання ЕБВ-інфекції з ПМЛ (померлі пацієнти) та 1 (3,3 %) – з вірусом простого герпесу (HSV).

У 5 (15,2 %) із 33 ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ко-інфекцією ЦНС, захворювання було пов'язане одночасно з трьома патогенами. Так, крім ЕБВ-інфекції, в 3 випадках діагностовані також туберкульоз та кандидозна інфекція ЦНС; по одному випадку: прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ) та бактеріальний менінгіт, викликаний *Streptococcus pneumoniae* (10^6 КОЕ/см³) і кандидозна інфекція ЦНС та Грам-негативний бактеріальний менінгіт.

Серед клінічних варіантів ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС у пацієнтів з ЕБВ у СМР, при моно- та ко-інфекції, найбільш часто мали місце менінгоенцефаліти – 22 (45,8 %) та енцефаліти – 18 (37,5 %). В 5 (10,4 %) випадках був діагностований менінгіт без ознак енцефаліту а в 3 (6,3 %) – лімфома ЦНС. Однак, враховуючи велику кількість ко-інфекції в ЦНС у пацієнтів з ЕБВ, неможливо об'єктивно у всіх випадках визначити специфіку патологічних змін в ЦНС та клінічні прояви захворювання, які безпосередньо пов'язані з дією означеного патогену.

Таким чином, аналіз випадків Епштейна-Барр вірусної інфекції ЦНС показав, що наявність цієї інфекції в ЦНС серед інших етіологічних чинників складає 10,6 %. У 75,0 % пацієнтів ЕБВ-інфекція ЦНС виявляється на тлі глибокої імуносупресії та в більшості випадків має місце співіснування з іншими патогенами у лікворі, що значно ускладнює діагностику за рахунок можливості асимптоматичного існування вірусу та маніфестації клінічної картини за рахунок іншого збудника. Проблема потребує додаткових досліджень для визначення патогенетичної ролі Епштейна-Барр вірусу в патології ЦНС та вирішення питання ефективного лікування. Наявність ДНК ЕБВ в СМР у 3 пацієнтів з лімфомами ЦНС та клінічні випадки регресу лімфом на тлі АРТ, які ми спостерігали, говорять про ВІЛ-індукований характер розвитку лімфом та підтверджують асоціацію їх з ЕБВ.

Так, при тривалому спостереженні за 2 пацієнтами з ЕБВ-індукованими лімфомами, які отримували АРТ без інших видів терапії (у зв'язку з категоричною відмовою від прийому протипухлинних цитостатичних

препаратів та неможливості таргетної терапії), визначений повний регрес та значне зменшення розміру пухлини у цих пацієнтів. Вважаємо за необхідне навести ці клінічні випадки.

Клінічний приклад 1. Хворий М., 36 років, 24.09.09 р., звернувся до медичної частини слідчого ізолятору зі скаргами на головний біль, переважно в лобній ділянці, біль і припухлість в області правої переорбітальної ділянки, закладеність носа, загальну слабкість, кашель. З діагностичною метою проведено пункцію, в результаті якої ексудату не отримано. При серологічному обстеженні вперше виявлені антитіла до ВІЛ. При обстеженні в ЛОР-відділенні спеціалізованої клінічної лікарні діагностований правобічний фронтоетмоїдит, ускладнений субперіостальним абсцесом. Призначено антибактеріальне лікування. На 31 день з моменту появи скарг при гістохімічному дослідженні пунктату виявлено наявність пухлини, імунофенотипу AE1 / AE3 (-) CD3 (-) CD20 (+) в пухлинних клітинах, CD79 α (+) в пухлинних клітинах CD30 (-) NSE (-) KI 45 %. Діагноз: В-клітинна крупноклітинна лімфома фронтальної пазухи, центробластний варіант.

Хірургічне та протипухлинне хіміотерапевтичне лікування не призначалось через відмову пацієнта. На 45 день стан хворого погіршився, t - 39°C, посилився кашель, з'явилася задишка, пацієнт був госпіталізований в пульмонологічне відділення. Запідозрені пневмоцистна пневмонія та інфільтративний туберкульоз легенів. Призначений ко-тримоксазол і протитуберкульозне лікування. В результаті лікування зникли прояви дихальної недостатності і нормалізувалась температура тіла. Зберігались скарги на головний біль, закладеність носа, біль голови та біль в області правої очниці, збільшився розмір новоутворення. На 69 день пацієнт оглянутий лікарями Дніпропетровського міського центру з профілактиці і боротьбі зі СНІДом: виявлена асиметрія обличчя за рахунок екзофтальму і підшкірної пухлини помірної щільності в області правої верхньої повіки.

Імунологічне дослідження 02.12.09: CD3+ / CD45+ 58 %, CD3+ 473 кл / мкл, CD3+ CD4+ / CD45+ 6 %, CD3+ CD4+ 40 кл / мкл, CD45+ 672 кл/мкл.

ВН ВІЛ РНК: 157103 РНК копій / мл. Виявлено ДНК ЕБВ 1020 копій / мл в крові (результат кількісного визначення ДНК ЕБВ представлений О. А. Кушнеровою). Призначена АРТ: TDF / FTC+ EFV. Після 6 тижнів лікування ВІЛ РНК в крові зменшився до 21034 копій/мл. Рівень CD4+ – 35 клітин/мкл, 4 %. Протягом всього часу скарги на загальну слабкість, періодичні підйоми температури до 37,5-38,0°C. На 9 тижні АРТ посилюється біль і з'явилося відчуття зтискання в області правої очниці, зафіксовано зростання лімфоми.

19.02 проведена МРТ головного мозку. Висновок: пухлина м'яких тканин правої очниці. Об'ємно - осередкової патології головного мозку не виявлено, томограму в різних проекціях представлено на рис. 3.8.

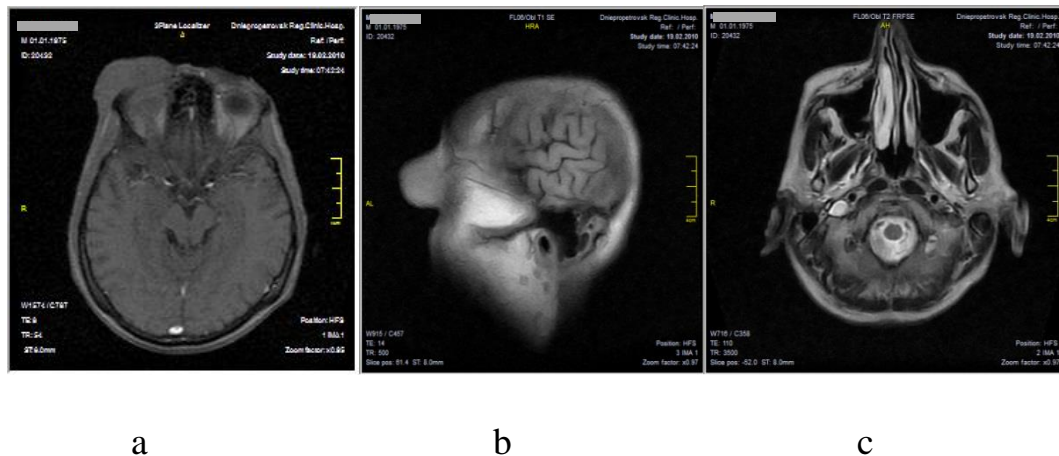


Рисунок 3. 8 – Томограма головного мозку пацієнта М., 34 роки, на початку АРТ. Пухлина переорбітальної м'якої тканини правої очниці в аксіальній (а), сагітальній (b) і базальній проекціях (с)

На 16 тижні прийому АРТ у хворого діагностовано рецидив туберкульозу легенів, визначено збільшення кількості ВІЛ РНК до 131306 копій/мл, у зв'язку з чим призначений Тризівір (AZT / ЗТС / АВС), на 5 тижні прийому якого намітилась тенденція вірусологічної ефективності: ВІЛ РНК: 39457 копій/мл від 23.07 і поліпшення клінічних даних: почали зменшуватись розміри лімфоми. Але розвиток і прогресування анемії (Hb - 60 г/л) на 12-му тижні призвів до необхідності заміни схеми лікування на АВС / ЗТС / LPVr.

На тлі даної схеми АРТ (після 12 тижнів прийому) значно покращився загальний стан хворого, нормалізувалась гемограма, рівень CD4+ виріс до 10 % (109 клітин/мкл). Вірусне навантаження ВІЛ РНК знизилось до менш ніж 40 копій / мл. ДНК ЕБВ при повторному дослідженні не виявлено. У зазначені терміни лімфома повністю регресувала, що видно на серії знімків томограми (рис. 3.9).

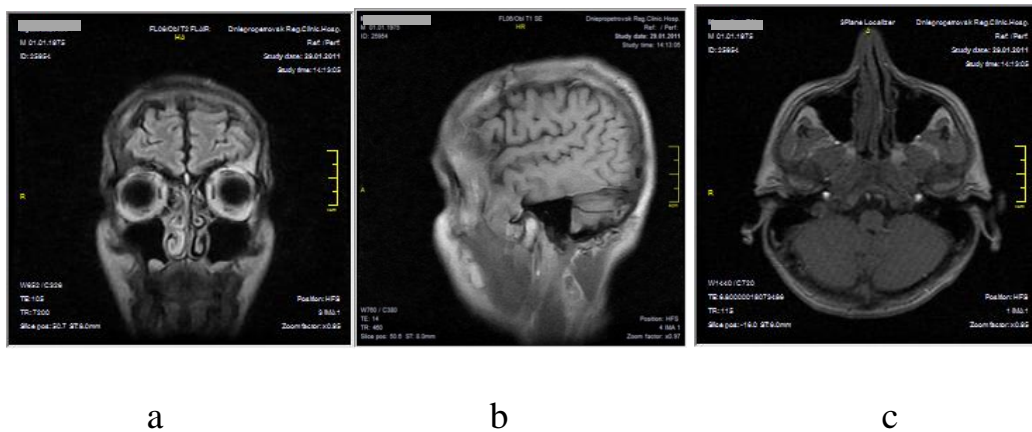


Рисунок 3.9 – Томограма головного мозку хворого М., 36 років, во фронтальній (а), сагітальній (б) і аксіальній (с) проекціях після 45 тижнів АРТ: без патологічних змін

В період огляду 10.10.2018 р. (дев'ятий рік спостереження) пацієнт скарж не має, стан задовільний, при зовнішньому огляді ознак лімфоми немає, ВН ВІЛ РНК менше 40 копій/мл. АРТ за схемою: ABC / ЗТС / LPVr, CD4+ 18 %, 593 клітин / мкл. ЕБВ в крові не визначається.

Таким чином, ми припускаємо, що успішний вибір антиретровірусної терапії з подальшою позитивною динамікою імунологічних і вірусологічних показників, сприяв регресу пухлинного процесу, не виключно за рахунок комплексної протівірусної дії також по відношенню до ЕБВ.

Клінічний приклад 2. Хворий Ж., 43 роки, споживач наркотиків ін'єкційним шляхом. Перші скарги з 2013 року, коли з'явився біль голови, запаморочення, слабкість, різке зниження слуху, інсомнія. Обстежений на ВІЛ – позитивний результат, взятий на облік в міському центрі профілактики та боротьби зі СНІД.

Протягом року вищевказані симптоми наростали, з'явилися нудота, блювота, періодична непритомність, втратив у вазі близько 10 кг, став агресивним. Дані МРТ (05.10.2013) представлені на рис. 3.10.

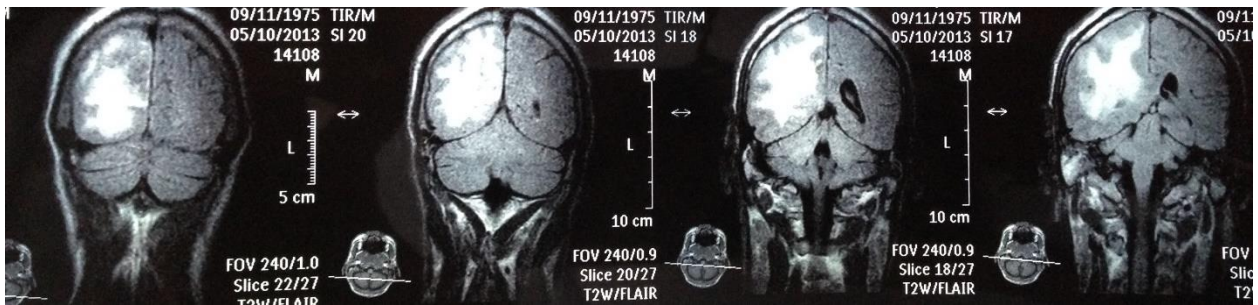


Рисунок 3.10 – Томограма головного мозку хворого Ж., 43 роки: ознаки об'ємного процесу 50 * 40 * 15 мм тім'яної і потиличної області справа, ознаки системної гіпертрофії лімфоїдної тканини голови і шиї

Консультований нейрохірургом та онкологом: «МРТ картина відповідає лімфомі твердої мозкової оболонки тім'яної і потиличної доли. Цефалгічний синдром. Оперативне лікування не показано».

Призначена антиретровірусна терапія за схемою: AZT+3ТС+ LPVr.

Імунологічне дослідження від 21.05.14 р.: CD3+ / CD45+ 90 %, CD3+ 1572 клітин / мкл, CD3+ CD4+ / CD45+ 7 %, CD3+ CD4+ 125 клітин / мкл, CD45+1739 клітин / мкл. Вірусне навантаження ВІЛ РНК вперше визначено на 21 тижні після початку АРТ – 892 РНК- копій / мл. 21.05.14 р. при дослідженні крові виявлена ДНК ЕБВ. Продовжена АРТ.

При проведенні контрольного МРТ дослідження 03.07.14 відзначається значна позитивна динаміка за рахунок різкого зменшення зони перифокального набряку, відсутності Мас-ефекту, і зменшення розмірів пухлини до 23*32*12 мм.

Хворий відзначає поліпшення загального стану. Головний біль менш інтенсивний, турбує рідше. 30.07.14: CD4+ 19,5 % – 340 клітин / мкл.

15.02.17 р. – позитивна динаміка показників імунограми: CD3+ / CD45+ 76 %, CD3+ 1841 клітин/мкл, CD3+ CD4+ / CD45+ 27 %, CD45+ 20426 клітин/мкл, CD3+ CD4+ 662 клітин/мкл. ВН ВІЛ РНК менш 40 копій/мл. ДНК ЕБВ у крові не визначається.

29.03.17 р. за даними МРТ з контрастуванням – картина вогнища в правій тім'яній ділянці на тлі непрямих ознак енцефалопатії. Зменшення розміру пухлини в динаміці до 12 * 8 * 10 мм.

У період останнього огляду (12.10.2018 р., п'ятий рік від моменту встановлення діагнозу) стан відносно задовільний, головний біль турбує рідко, ознаки психоорганічного синдрому відсутні. Продовжує АРТ за схемою AZT / ЗТС / LPV / rtv. Наведений випадок демонструє позитивну динаміку на фоні АРТ одної з найбільш агресивних форм ВІЛ-асоційованої лімфоми на тлі персистуючої ЕБВ інфекції. АРТ сприяла не тільки позитивним імунологічним та вірусологічним результатам лікування ВІЛ, але також елімінації Епштейна-Барр вірусу.

3.6.5 Бактеріальні менінгіти. Специфіка етіології у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Бактеріальні менінгіти (з ідентифікованим збудником) виявлено у 13 з 451 (2,9 %) пацієнта з ВІЛ-асоційованими ураженнями головного мозку. Серед них було 10 (76,9 %) чоловіків і 3 (23,1 %) жінки, віком від 21 до 59 років, середній вік – (40,8±2,4) роки (табл. 3.22). Летальність становила 69,2 % (9 хворих).

Таблиця 3.22 – Епідеміологічна і лабораторна характеристика бактеріальних менінгітів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Показник		Всі пацієнти (n=13)
Вік пацієнтів, роки, M±m		40,8±2,4
Чоловіча стать, n (%)		10 (76,9%)
Летальність, n (%)		9 (69,2%)
Шлях трансмісії, n (%)		
- парентеральний (ЛВІН)		6 (46,2%)
- статевий		1 (7,7%)
- невідомо		6 (46,2%)
Тривалість періоду від встановлення ВІЛ-статусу до розвитку неврологічних симптомів, роки, n (%) або M (IQR)	< 1	8 (61,5%)
	1– 4	3 (23,1%)
	5-9	1 (7,7%)
	≥10	1 (7,7%)
	середня	0,0 (0,0-1,0)

Продовження таблиці 3.22

Пацієнти, які почали отримувати АРТ до маніфестації неврологічних захворювань, n (%)		1 (7,7%)
Рівень CD4+ (клітин/мкл) в період розвитку неврологічних симптомів, n (%) або Me (IQR)	0-50	9 (69,2%)
	51-100	1 (7,7%)
	>100	3 (23,1%)
	середній	45,0 (23,0-60,0)
Ко-інфекція, n (%)		6 (46,2%)
Лейкоцити у СМР, клітин/мл, Me (IQR)		408,0 (165,6-853,0)
Білок у СМР, г/л, Me (IQR)		0,66 (0,50-1,10)
Глюкоза у СМР, ммоль/л, Me (IQR)		1,90 (0,90-2,70)

Серед збудників захворювання більшість склали *Staphylococcus haemolyticus* – 5 (38,5 %) і *Streptococcus pneumoniae* – 4 (30,8 %), по одному випадку виявлено *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Acinetobacter lwoffii*, *Streptococcus pyogenes*.

У більшості пацієнтів з ураженням ЦНС бактеріальної етіології – 8 (61,5 %), ВІЛ-статус був визначений у той же рік або одночасно з появою неврологічних симптомів, з яких 7 осіб померли від ускладнень. АРТ отримував тільки один хворий з менінгітом, викликаним *Staphylococcus haemolyticus*, який після лікування був виписаний з покращенням стану.

У 6 (46,2 %) хворих перебіг захворювання ускладнювався наявністю додаткової інфекції ЦНС: туберкульозу і токсоплазмозу (по 1 випадку), ЕБВ (2 випадки), мікозів (4 випадки), з яких 5 випадків закінчились летально.

У клінічній картині бактеріальних менінгітів домінували позитивні менінгеальні симптоми (76,9 %), головний біль (69,2 %), лихоманка (46,2 %), порушення свідомості (30,8 %) (табл. 3.10).

Імунний статус хворих з бактеріальними менінгітами в період розвитку неврологічних симптомів характеризувався суттєво зниженим рівнем CD4+ клітин: 69,2 % пацієнтів мали рівень CD4+ ТЛ менший 50 клітин/ мкл, медіана – 45,0 (IQR 23,0-60,0) клітин/ мкл.

У всіх ВІЛ-позитивних пацієнтів з менінгітами бактеріальної етіології

спостерігався плеоцитоз нейтрофільного характеру. Рівень лейкоцитів у СМР коливався від 46 до 4320 клітин/мл, в середньому – 408,0 (165,6-853,0) клітин/мл.

Таким, чином дослідження показало, що серед бактеріальних гнійних менгитів у ВІЛ інфікованих пацієнтів превалюють вторинні менінгіти, викликані стафілококовою та стрептококовою флорою, які розвивались переважно у чоловіків (76,9 %); хворих з глибокою імуносупресією (Me CD4+ ТЛ - 45,0 (IQR 23,0-60,0) клітин/мкл) та характеризувались в більшості випадків помірним плеоцитозом (Me лейкоцитів СМР 408,0 (165,6-853,0) клітин/мл).

Крім збудників менінгитів, які є також поширеними у імунокомпетентних осіб [35, 102, 124], у пацієнтів з ВІЛ був верифікований менінгіт, викликаний бактерією *Acinetobacter lwoffii*, особлива небезпека якої полягає у високій резистентності до існуючих антибактеріальних препаратів, включаючи карбапенеми та цефалоспорини третьої генерації, які вважаються кращими доступними антибіотиками для лікування бактерій з множинною стійкістю, що потребує індивідуалізації у підході до лікування.

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

Дані досліджень, які свідчать про те, що помірні когнітивні розлади є загальною ознакою хронічної ВІЛ-інфекції, незалежно від рівня вірусного навантаження та кількості CD4+ клітин [398], припущення, що близько половини пацієнтів з ВІЛ, в залежності від когорти дослідження та методів, які виявляють ці порушення, мають м'які та помірні когнітивні розлади [247, 355], а також рекомендації ВООЗ [429] проводити регулярний моніторинг розладів психічного здоров'я ЛЖВ для оптимізації медичних результатів та покращення дотримання АРТ викликали потребу власного дослідження з метою виявлення нейрокогнітивних порушень та факторів можливого впливу на їх розвиток у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією при відсутності неврологічних симптомів. До дослідження залучені 95 пацієнтів у віці від 23 до 65 років (середній вік –

42,4±0,9 років) з підтвердженою ВІЛ-інфекцією, які знаходились під диспансерним наглядом у Дніпропетровському міському і обласному центрах з профілактики і боротьби зі СНІД та не мали на час обстеження клінічних ознак захворювань ЦНС.

Основні характеристики групи дослідження наведені в таблиці 3.23.

Таблиця 3.23 – Характеристика пацієнтів з ВІЛ-інфекцією без неврологічних порушень (n=95)

Характеристики		Значення
Вік пацієнтів, роки, M±m (SD)		42,4±0,9 (8,9)
Вік ≥50 років, n (%)		22 (23,2%)
Стать, n (%)	чоловіча	57 (60,0%)
	жіноча	38 (40,0%)
Клінічна стадія ВІЛ, n (%)	1-2	20 (21,1%)
	3	18 (18,9%)
	4	57 (60,0%)
Час від встановлення діагнозу, роки, M±m (SD)		6,40±0,42 (4,09)
Час від початку АРТ, роки, M±m (SD)		4,48±0,32 (3,11)
В даний час на АРТ, n (%)		92 (96,8%)
Використання ефавірензу, n (%)		46 (48,4%)
Використання долутегравіру, n (%)		10 (10,5%)
Використання наркотиків (код 102), n (%)		53 (55,8%)
Замісна терапія (прийом метадону), n (%)		30 (31,6%)
Поточне вірусне навантаження (ВІЛ РНК копії / мл), Me (IQR)		40 (40-40)
Первинне вірусне навантаження ВІЛ РНК, Me (IQR)		87093 (25385-336576)
Поточний рівень CD4+ (клітини / мкл), Me (IQR)		424 (287-614)
Nadir кількість CD4+ (клітини / мкл), Me (IQR)		164 (81-367)
Наявність в анамнезі:	перенесених неврологічних уражень ЦНС, n (%)	7 (7,4%)
	хронічного вірусного гепатиту, n (%)	32 (33,7%)

Аналіз ментального статусу за тестами MMSE та «малювання годинника» показав їх узгодженість за оцінками ступеня порушень когнітивних функцій – коефіцієнт кореляції $r_s=+0,72$, $p<0,001$. За даними обох тестів, у більшості хворих (77 осіб – 81,1 %) показники когнітивних функцій або відповідали нормі (56,9 % за MMSE і 73,7 % за малюванням), або мали відхилення, розцінені як переддементні порушення (43,1 % пацієнтів за результатом MMSE та 26,3 % за тестом «малювання годинника»).

Не виявлено вірогідного зв'язку між ступенем когнітивних порушень та стадією ВІЛ-інфекції (табл. 3.24), що можна пояснити тривалістю спостереження та наявністю АРТ в анамнезі пацієнтів 3 та 4 стадій.

Таблиця 3.24 – Ступінь вираженості порушень когнітивних функцій залежно від стадії ВІЛ-інфекції (n=95)

Ступінь порушень	Тест	Бали	Клінічна стадія ВІЛ, кількість хворих, n (%)		
			1-2 (n=20)	3 (n=18)	4 (n=57)
Немає порушень когнітивних функцій	MMSE	28 – 30	12 (60,0%)	10 (55,6%)	32 (56,1%)
	Малювання годинника	6	15 (75,0%)	11 (61,1%)	44 (77,2%)
Переддементні когнітивні порушення	MMSE	24 – 27	5 (25,0%)	2 (11,1%)	16 (28,1%)
	Малювання годинника	5	2 (10,0%)	2 (11,1%)	3 (5,3%)
Деменція легкого ступеню	MMSE	20 – 23	2 (10,0%)	6 (33,3%)	7 (12,3%)
	Малювання годинника	4	–	2 (11,1%)	3 (5,3%)
Деменція помірного ступеню	MMSE	11 – 19	1 (5,0%)	–	2 (3,5%)
	Малювання годинника	2-3	1 (5,0%)	2 (11,1%)	4 (7,0%)
			1-2 (n=20)	3 (n=18)	4 (n=57)
Важка деменція	MMSE	0 – 10	–	–	–
	Малювання годинника	1	2 (10,0%)	1 (5,6%)	3 (5,3%)

Примітка. $p > 0,05$ для всіх порівнянь між групами

Дослідження показало 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» – $r_s = -0,22$, $p < 0,05$, що свідчить про протекторний ефект АРТ відносно виникнення та прогресування когнітивних розладів. Так, середній бал за шкалою MMSE для пацієнтів, які не отримували АРТ, становить $21,33 \pm 3,93$, у пацієнтів з тривалістю терапії до одного року – $26,58 \pm 0,67$ ($p < 0,05$ порівняно з попередньою групою), при тривалості АРТ від 5 до 10 років – $28,00 \pm 0,37$ балів ($p < 0,001$ і $p < 0,05$, відповідно).

За результатами дослідження 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 нейротоксичний ефект, який вважається суперечливим. Так, ознаки деменції різного ступеня за тестом MMSE мали 13 з 46 пацієнтів (28,3 %), в АРТ-терапії яких застосовувався ефавіренз, в іншій групі таких пацієнтів було 5 з 46 (10,9 %) ($p = 0,036$ χ^2). За тестом «малювання годинника» зазначені порушення когнітивних функцій мали 14 (30,4 %) і 4 (8,7 %) пацієнтів, відповідно ($p = 0,009$ χ^2). Щодо використання долутегравіру у АРТ-терапії тематичних хворих, то нейротоксична дія цього препарату була невираженою – коефіцієнт кореляції для бальної оцінки за шкалою MMSE становив $r_s = +0,15$, $p > 0,05$, для тесту «малювання годинника» – $r_s = +0,14$, $p > 0,05$.

Встановлено, що застосування замісної терапії (метадон) у споживачів наркотиків зменшувало відносний ризик розвитку когнітивних розладів – для тесту «малювання годинника» – $r_s = -0,41$, $p < 0,001$. Зокрема, на тлі замісної терапії у 30 споживачів наркотиків ознаки деменції помірного і важкого ступеня за результатами тесту «малювання годинника» не зафіксовані в жодному випадку, в той час як в іншій групі такі порушення визначені у 6 з 23 пацієнтів (26,1 %) ($p = 0,01$ FET).

Аналіз зв'язків показників CD4+ ТЛ та ВН зі ступенем вираженості когнітивних розладів довів наявність вірогідного зв'язку лише з вірусним навантаженням в динаміці спостереження ($r_s = -0,20$, $p < 0,05$ для тесту MMSE).

Таким чином, проведене дослідження показало наявність когнітивної дисфункції у близько половини пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які знаходяться під амбулаторним наглядом, у тому числі на ранній стадії ВІЛ-інфекції, паралельне використання відразу двох тестів виявилось більш інформативним, особливо при м'яких когнітивних порушень. Виявлений зв'язок частоти нейрокогнітивних порушень з прийомом ефавірензу ставить питання про необхідність використання тестів оцінки ментального статусу для індивідуалізації вибору препаратів АРТ з метою профілактики виникнення побічного ефекту з боку нервової системи.

3.8. Вплив антиретровірусної терапії на частоту когнітивних порушень

Наявність достатньо повної інформації відносно поточної антиретровірусної терапії серед 95 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією дозволила провести аналіз впливу варіантів схем на когнітивну функцію залежно від їх сумарного індексу ефективності проникнення в ЦНС ((CPE) - CNS Penetration-Effectiveness score). Ранжування препаратів проводили відповідно до запропонованої S. Letendre та співавт. (2008) шкали (доповнена у 2014 р.), що включає оцінку кожного препарату на основі його хімічних здібностей до проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, накопичення у СМР та можливостей впливати на зміни вірусного навантаження РНК ВІЛ [288]. Шкала визначає 4 ступеня оцінки: від 1 – погане проникнення до 4 – найкраще проникнення у ЦНС. Оцінку сумарного індексу CPE схем провели згідно із запропонованою у роботі N.M. Robbins та співавторів (2016) [355] системою, яка базувалась на визначенні CPE, як «бінарної змінної вище та нижче медіанних значень» суми індексів проникнення кожного з препаратів схеми. Сумарний індекс $CPE \leq 7$ – визначався, як низький індекс, а $CPE \geq 8$ – як високий.

Серед 95 пацієнтів групи дослідження АРТ отримували - 92 (96,8 %). Частота використання препаратів була наступною: TDF – 61 (66,3 %); FTC – 53 (57,6 %); EFV – 46 (50,0 %); 3TC – 39 (42,4 %); LPV/r – 33 (35,9 %); AZT – 17 (18,5 %); ABC – 14 (15,2 %); DTG – 10 (10,9 %); NVP – 3 (3,3 %).

Варіанти схем АРТ, які використовувались в лікуванні пацієнтів з ВІЛ-інфекцією представлені в табл. 3.25. Як видно з таблиці, найбільш часто пацієнтам призначалась схема TDF+FTC+EFV – 32,6 %. Аналіз частоти призначення різних схем АРТ і індексів ефективності проникнення препаратів в ЦНС залежно від стадії ВІЛ-інфекції не показав вірогідних відмінностей ($p=0,182$ і $p=0,299$ за χ^2).

Таблиця 3.25 – Розподіл схем АРТ серед пацієнтів з різними клінічними стадіями ВІЛ-інфекції, n (%)

Схема АРТ	СРЕ, бали	Клінічні стадії ВІЛ-інфекції			Всі пацієнти (n=95)
		1-2 (n=20)	3 (n=18)	4 (n=57)	
Без АРТ	0	1 (5,0 %)	–	2 (3,5%)	3 (3,2%)
ABC+3TC+DTG	9	–	–	1 (1,8%)	1 (1,1%)
ABC+3TC+EFV	8	1 (5,0 %)	–	4 (7,0%)	5 (5,3%)
ABC+3TC+LPV/r	8	–	2 (11,1%)	6 (10,5%)	8 (8,4%)
AZT+3TC+EFV	9	–	2 (11,1%)	–	2 (2,1%)
AZT+3TC+LPV/r	9	1 (5,0 %)	2 (11,1%)	11 (19,3%)	14 (14,7%)
AZT+3TC+NVP	10	–	1 (5,6%)	–	1 (1,1%)
TDF+3TC+EFV	6	2 (10,0 %)	–	6 (10,5%)	8 (8,4%)
TDF+FTC+EFV	7	8 (40,0 %)	7 (38,9%)	16 (28,1%)	31 (32,6%)
TDF+FTC+DTG	8	4 (20,0 %)	2 (11,1%)	3 (5,3%)	9 (9,5%)
TDF+FTC+LPV/r	7	3 (15,0 %)	2 (11,1%)	6 (10,5%)	11 (11,6%)
TDF+FTC+NVP	8	–	–	2 (3,5%)	2 (2,1%)

Як видно з таблиці 3.26, найбільша кількість пацієнтів отримувала схеми АРТ із сумарним індексом СРЕ=7 – 42 (45,7 %) особи із загальної групи пацієнтів, які отримували АРТ. Медіана суми індексів СРЕ для загальної групи склала 7,0 (7,0-8,0), що дозволило використовувати ранжування за показниками ≤ 7 та ≥ 8 .

Таблиця 3.26 – Розподіл пацієнтів, які отримують різні схеми АРТ, за сумарним індексом проникнення препаратів в ЦНС

Індекс проникнення препаратів АРТ в ЦНС (СРЕ) (сумарний для схеми)	Кількість пацієнтів (n=92)	
	Абс.	%
6	8	8,7
7	42	45,7
8	24	26,0
9	17	18,5
10	1	1,1
В середньому, Ме (IQR)	7,0 (7,0-8,0)	

Аналіз результатів виконання тесту MMSE залежно від схем препаратів АРТ з урахуванням індексу ефективності проникнення препаратів в ЦНС (включно з пацієнтами, які не отримували АРТ) показав наявність прямого вірогідного зв'язку між ними – $r_s=+0,23$; $p<0,05$. Тобто при відсутності АРТ або

використанні схем препаратів з індексом ≤ 7 загальна бальна оцінка за тестом MMSE зменшується (табл. 3.27).

Таблиця 3.27 – Результати тесту MMSE залежно від індексу проникнення в ЦНС препаратів, які входять в схеми АРТ

MMSE (бали)	Сумарний індекс 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 3.27, 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 індексу СРЕ до 9, що може бути наслідком проявів нейротоксичності препаратів, які краще проходять через гематоенцефалічний бар'єр.

Аналіз результатів тестування з використанням тесту «малювання годинника» також показав тенденцію до покращення результатів тесту зі збільшенням індексу проникнення препаратів схем через ГЕБ ($r_s=+0,17$; $p<0,10$) (табл. 3.28).

Таблиця 3.28 – Результати тесту «малювання годинника» залежно від індексу проникнення в ЦНС препаратів, які входять в схеми АРТ

«Малювання годинника» (бали)	Сумарний індекс СРЕ схем АРТ					
	0 (n=3)	6 (n=8)	7 (n=42)	8 (n=24)	9 (n=17)	10 (n=1)
6	2 (66,7%)	4 (50,0%)	30 (71,4%)	21 (87,5%)	12 (70,6%)	1 (100,0%)
5	–	–	4 (9,5%)	1 (4,2%)	2 (11,8%)	–
4	–	–	3 (7,2%)	1 (4,2%)	1 (5,9%)	–
2-3	1 (33,3%)	4 (50,0%)	5 (11,9%)	1 (4,2%)	2 (11,8%)	–

Таким чином, дослідження визначило доцільність урахування індексу проникнення препаратів АРТ в ЦНС для профілактики когнітивних розладів.

Резюме.

Проведене дослідження епідеміологічних, демографічних та лабораторних характеристик пацієнтів Дніпропетровської області з ВІЛ-асоційованими захворюваннями головного мозку показало їх значну розповсюдженість серед пацієнтів з імуносупресією, що відповідає високій кількості захворювань на СНІД в регіоні та в Україні.

Як показав аналіз, серед ЛЖВ, які були госпіталізовані в інфекційні відділення у зв'язку із маніфестацією симптомів уражень головного мозку, тільки 57,6 % були виписані з покращенням стану, в той час як кількість померлих пацієнтів склала 42,4 %, що в значній мірі обумовлює важливість та необхідність даного дослідження. Групу пацієнтів з ураженнями головного мозку характеризував високий відсоток пізнього діагностування ВІЛ-інфекції (у 44,1 % менше ніж за 1 рік до, або при госпіталізації), що значно знизило шанси щодо успішного лікування. Це відображує загальну ситуацію з летальністю від СНІД в Україні. З усіх 191 померлих від неврологічних захворювань ВІЛ-інфікованих пацієнтів тільки 32 (16,8 %) розпочали прийом АРТ до маніфестації клінічних проявів патології ЦНС. Визначено, що ризик летального наслідку від захворювань ЦНС у ВІЛ-позитивних хворих вище 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).

Досліджено, що відмінності лабораторних показників у пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС залежать від наслідків захворювання: 52,5 % хворих, у яких рівень CD4+ клітин не перевищував 50 клітин/мкл, мають в 2,23 рази вищу ймовірність летального наслідку (95 % CI 1,50-3,32) ($p < 0,001$ FET), а при рівні CD4+ТЛ понад 100 клітин/мкл шанси померти від ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС зменшуються (OR=0,31; 95 % CI 0,19-0,52). Більш високе ВН також відзначалось у померлих пацієнтів – 5,65 (IQR 5,15-6,05) Lg коп/мл проти 4,76 (IQR 1,60-5,49) Lg коп/мл ($p < 0,001$ U) у пацієнтів, які були

виписані з покращенням стану. Також знайдені відмінності між середнім вмістом білка та глюкози в СМР пацієнтів, які померли внаслідок захворювання 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). Таким чином, суттєві розбіжності залежно від наслідків захворювання ЦНС виявились важливими для прогнозування означеної патології у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Найбільш розповсюдженими серед уражень головного мозку були опортуністичні інфекції: туберкульоз нервової системи (37,3 %), церебральний токсоплазмоз (29,9 %), грибкові ураження ЦНС, у т.ч. криптококоз, кандидоз та неуточнені дріжджоподібні мікотичні інфекції (17,1 %), енцефаліти, зумовлені Епштейна-Барр вірусом (10,6 %). Подібна структура є характерною для країн з низьким економічним рівнем та високим показником захворюваності на ВІЛ-інфекцію. Наявність ко-інфекції ЦНС підвищувала ризик летальності. Серед інфекцій ЦНС, пов'язаних із розвитком запального синдрому відновлення імунної системи, найчастіше діагностувались туберкульоз та токсоплазмоз.

Визначені вікові особливості ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС у пацієнтів старше 50 років у порівнянні з більш молодими пацієнтами: переважання статевого шляху інфікування, менший відсоток охоплення АРТ за рахунок пізнього діагностування ВІЛ, більш високий рівень ВІЛ РНК при відсутності статистично значущих імунологічних відмінностей, значний ризик розвитку ПМЛ, ЕБВ- енцефалітів, важких когнітивних розладів, що ставить питання про необхідність індивідуалізації тактики ведення пацієнтів залежно від віку для зниження ризику летальності та покращення якості життя.

Аналіз найбільш розповсюджених опортуністичних захворювань ЦНС свідчить про високу летальність, обумовлену цими захворюваннями, більш високу при церебральному туберкульозі, пізні первинне звернення до лікаря, часто при появі неврологічних симптомів, маніфестацію опортуністичних захворювань ЦНС у більш ніж половини хворих (при туберкульозі – 56,0 %, токсоплазмозі – 56,3 %, мікозах – 56,8 %, ЕБВ-інфекції нервової системи – 52,1 %). Бактеріальні гнійні менінгіти у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

характеризувались найбільшою кількістю хворих з показником CD4 < 50 клітин/мкл та широким спектром збудників, серед яких *Acinetobacter lwoffii* особливо небезпечна з точки зору високої резистентності до існуючих антибактеріальних препаратів, що значно ускладнює лікування.

Аналіз клінічних проявів різних за етіологією уражень центральної нервової системи показав їх неспецифічність у більшості випадків та визначив необхідність проведення морфологічного дослідження змін субстрату мозку для визначення клінічних паралелей. Виявлена асоціація несприятливого прогнозу захворювання з такими клінічними ознаками, як підвищення температури тіла $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, порушення свідомості, позитивні менінгеальні симптоми та судоми, може спостерігатись також у осіб без імуносупресії та потребує подальшого аналізу.

Дослідження показало 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 ВН ВІЛ РНК в динаміці спостереження – для тесту MMSE $r_s = +0,20$, $p < 0,05$; використанням ефавірензу за шкалою MMSE $r_s = +0,23$, $p < 0,05$, для тесту «малювання годинника» – $r_s = +0,28$, $p < 0,01$, що може свідчити про його нейротоксичний ефект; застосуванням метадону – для тесту «малювання годинника» – $r_s = -0,41$, $p < 0,001$.

За результатами виконання ментальних тестів залежно від схем препаратів АРТ з урахуванням індексу ефективності проникнення препаратів (CPE) в ЦНС (за Letendre S. та співавторів (2008) [290] і M. Robbins та співавторів (2016) [355]), встановлено наявність прямого вірогідного зв'язку – $r_s = +0,23$; $p < 0,05$ для тесту MMSE. Водночас, при збільшенні індексу CPE до 9 спостерігалась зворотна тенденція до погіршення результатів обох тестів, що може бути свідченням нейротоксичної дії препаратів з високим індексом проникнення в ЦНС.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. Литвин К. Ю. Основні характеристики та ризики ВІЛ-асоційованого туберкульозного ураження нервової системи. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018. №2. С. 65-69.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.*

15. 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.*

16. 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.*

17. 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. Шакун, 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.*

18. Бактеріальні менінгіти у Дніпропетровській області: етіологічне розшифрування / Шостакович-Корецька Л. Р. , Шевченко О. П., Литвин К. Ю., Чемеріс О. Л., Сафронова *Фармакотерапія інфекційних захворювань: матеріали науково-практичної конференції. 09-10 квітня 2015 р. м. Київ. 2015. С. 108-109.*

19. 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.

20. 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.

21. 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.*

22. 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.

23. 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.

РОЗДІЛ 4

МОРФОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ УРАЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ПАЦІЄНТІВ З ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИМИ НЕВРОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

За даними Дніпропетровського обласного центру з профілактики і боротьби зі СНІД, кількість пацієнтів, померлих від СНІД, в області більш ніж у 3,5 рази перевищує загальнонаціональний показник (7,7 на 100 тис. населення). Дані щодо значного збільшення ризику смертності при появі неврологічних уражень та схожість клінічних симптомів при різних за етіологією захворюваннях ЦНС, викликали потребу детального аналізу летальних випадків ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС та вивчення морфологічних змін, які характеризують ці ураження, шляхом гістологічного дослідження автопсійного матеріалу тканини головного мозку померлих від ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань пацієнтів. Проведений аналіз 191 випадку смерті від ВІЛ-асоційованих уражень головного мозку пацієнтів, госпіталізованих в інфекційні відділення м. Дніпро та області, на основі результатів морфологічного дослідження, проведеного у патологоанатомічних відділеннях міської клінічної лікарні №21 (за участю завідувача відділенням Логвиненко В.О.) та Дніпропетровської обласної дитячої клінічної лікарні м. Дніпро (за участю завідувача відділенням Усенко Т.В.). Вік померлих коливався від 21 до 61 року та в середньому складав $39,0 \pm 0,58$ років. Переважна кількість хворих померли у віці 35-49 років – 102 (53,4 %) і 25-34 роки – 59 (30,9 %). Три людини були у віці до 25 років (1,6 %), 27 (14,1 %) осіб – у віці 50-61 рік.

Загальна інформація про померлих надана у табл. 3.4 і 3.5. Як видно з даних табл. 3.4, дві третини (66,0 %) померлих були чоловічої статі. У більшості хворих – 118 (61,8 %) ВІЛ інфекцію було діагностовано менш ніж за рік або одночасно з госпіталізацією з приводу маніфестації неврологічного захворювання. Серед 114 пацієнтів, у яких прижиттєво був встановлений шлях трансмісії, 62,3 % були інфіковані ВІЛ через внутрішньовенні ін'єкції наркотиків. Більше половини

померлих пацієнтів – 122 (63,9 %), на момент розвитку захворювань ЦНС мали рівень CD4+ Т-лімфоцитів менше 50 клітин/мкл (див. табл. 3.5). Медіана вірусного навантаження ВІЛ РНК на момент госпіталізації дорівнювала 451035 (IQR 140984-1120402) ВІЛ РНК копій/мл або 5,65 (IQR 5,15-6,05) Lg коп/мл. Лише 16,8 % пацієнтів отримували АРТ.

Спектр захворювань ЦНС, які призвели до летального наслідку, представлений на рис. 4.1.



Рисунок 4.1 – Спектр захворювань ЦНС у ВІЛ-позитивних пацієнтів, які призвели до летального наслідку (n=191)

Як видно з рис. 4.1, переважна більшість летальних випадків була пов'язана з туберкульозом – 123 (64,4 %), мікозами ЦНС – 40 (20,9 %) та ко-інфікуванням ЦНС – 56 (29,3 %). Ураження, найбільш імовірно обумовлені дією ВІЛ (ВІЛ-енцефалопатія та енцефаліти неуточнені), мали місце в 38 (19,9 %) випадках.

Дослідження нейропатологічних процесів у мозковій тканині хворих на СНІД, померлих від неврологічних захворювань, 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 етіологію захворювання, так і неспецифічних змін, які спостерігались незалежно від нозологічної форми.

Зміни, викликані *Mycobacterium tuberculosis*, були представлені ексудативно-некротичним енцефалітом з великою площею казеозного некрозу та макрофагально-лейкоцитарною інфільтрацією (рис. 4.2), проліферацією астроцитів (рис. 4.3, 4.4).

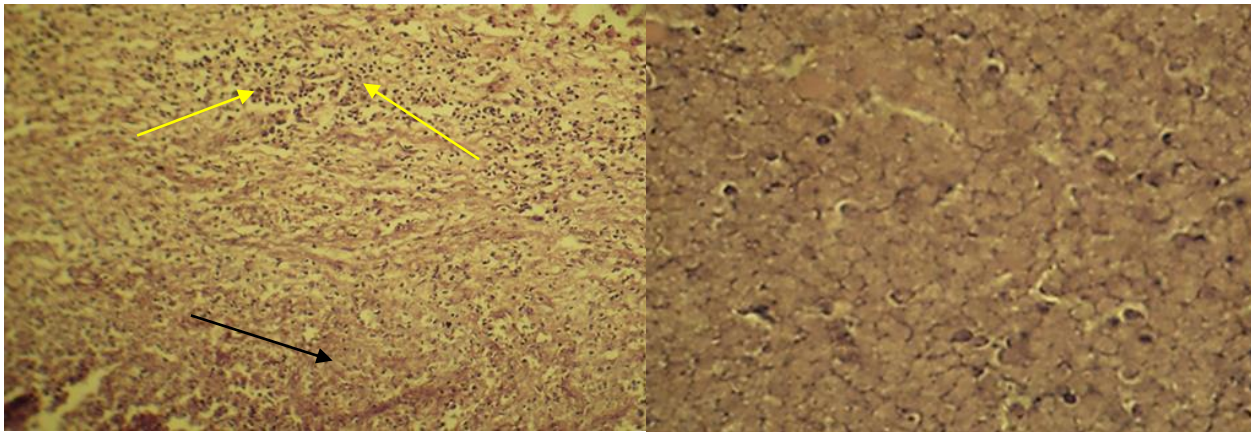


Рисунок 4.2 – Ексудативно-некротичний енцефаліт, викликаний *M. tuberculosis*, з великою зоною казеозного некрозу (*чорна стрілка*) та інфільтрацією макрофагів-лейкоцитів (*жовті стрілки*). Збарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x150

Рисунок 4.3 – Випадок туберкульозу головного мозку з проліферацією астроцитів. Збарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x600

В усіх випадках ураження головного мозку, пов'язаних з дією *M. tuberculosis*, визначались явища васкуліту та фокуси демієлінізації (рис. 4.5).

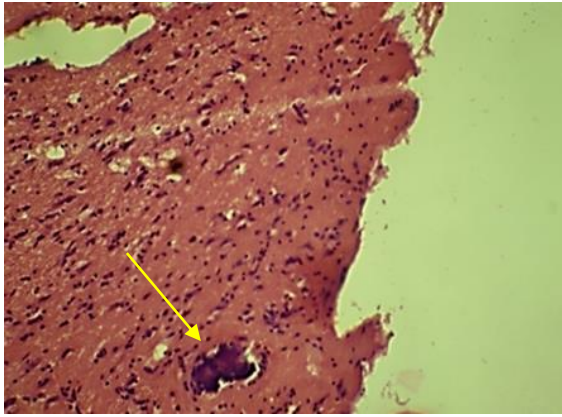


Рисунок 4.4 – Проліферація астроцитів при туберкульозі головного мозку. Кальцинат в тканині мозку (жовта стрілка). Збарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x150

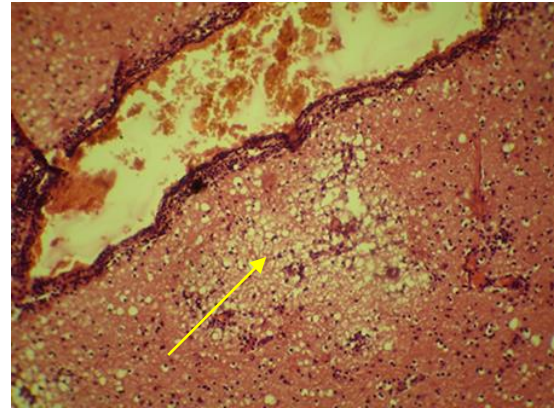


Рисунок 4.5 – Випадок туберкульозного менінгоенцефаліту. Васкуліт великої венозної судини, поруч -вогнище демієлінізації (жовта стрілка) Збарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x150

Зміни мозку, спричинені криптококами, були представлені кластерами дріжджоподібних грибів криптококів (рис. 4.6, 4.7, 4.9) з некрозом тканин головного мозку, утворенням кіст, фокальною депігментацією чорної субстанції (рис. 4.7-4.8).

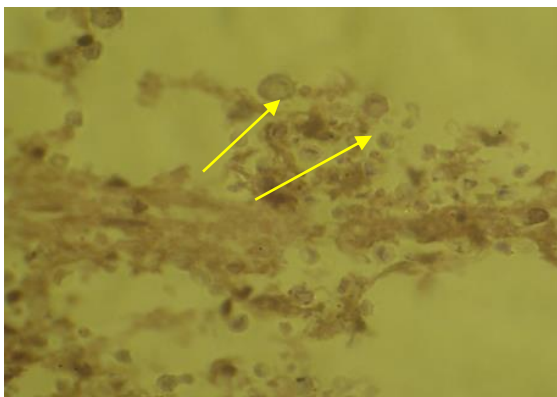


Рисунок 4.6 – Скупчення *Cryptococcus neoformans*. Збарвлення гематоксиліном та еозином. Зб x600

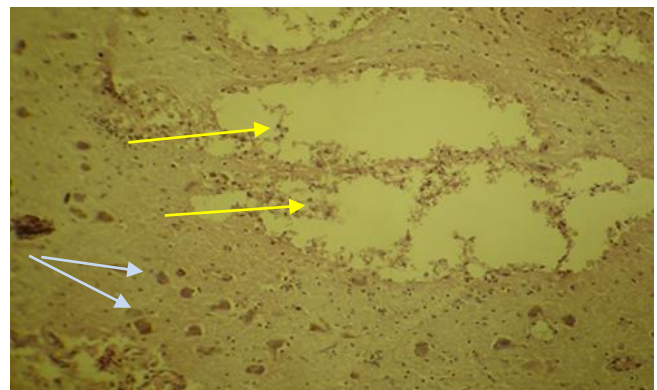


Рисунок 4.7 – Некроз тканини головного мозку с утворенням кістозних порожнин. Скупчення *Cryptococcus neoformans* (жовті стрілки) дофамінні нейрони чорної субстанції (блакитні стрілки) з ділянками депігментації і некробіозу. Збарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x150

В усіх випадках криптококового менінгоенцефаліту були виявлені явища васкуліту та ангіоматозу (рис. 4.9).

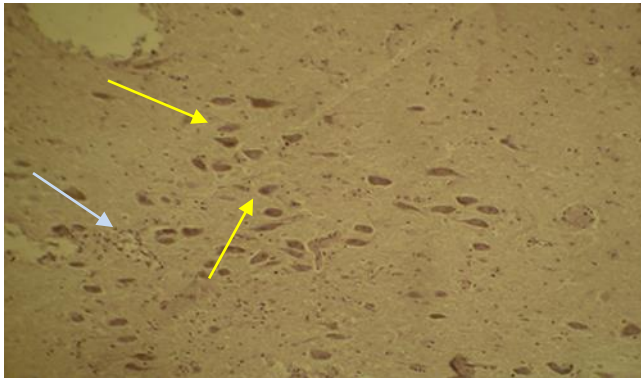


Рисунок 4.8 – Випадок криптококового менінгіту. Substantia nigra (жовті стрілки), фокальна депігментація дофамінергічних нейронів, кластери лімфоцитів навколо капілярів (блакитна стрілка). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x150

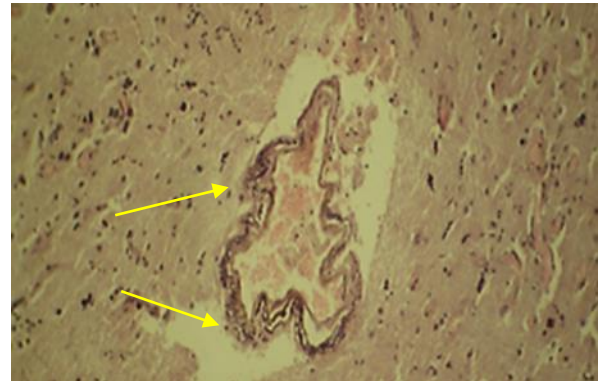


Рисунок 4.9 – Дифузний васкуліт, ангіоматоз, агрегації колоній спор грибів *Cryptococcus neoformans* (жовті стрілки) навколо артеріальної судини головного мозку. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x150

Патологічні зміни мозку у хворих з токсоплазмозним енцефалітом були представлені скупченнями трофозоїтів у тканинах головного мозку, нейрофагією та набряками, явищами васкуліту, вакуолізації та демієлінізації (рис. 4.10).

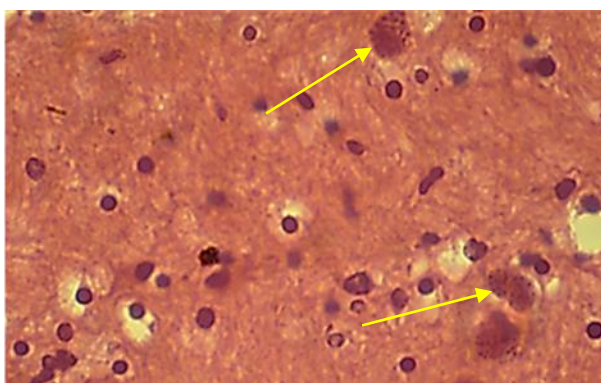


Рисунок 4.10 – Випадок токсоплазмозного енцефаліту. Псевдоцисти токсоплазми (жовті стрілки) в тканині головного мозку, нейрофагія та набряк. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x600

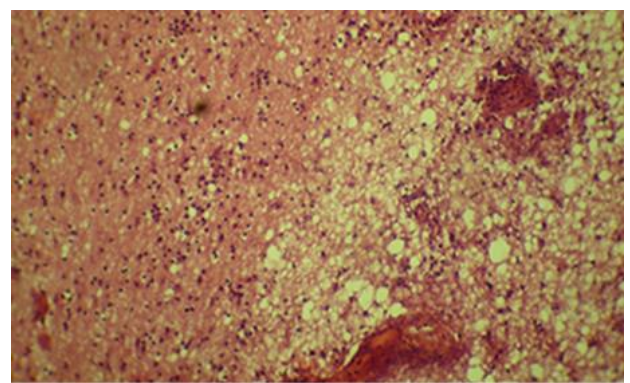


Рисунок 4.11 – Випадок токсоплазмозного енцефаліту. Численні фокуси демієлінізації. Васкуліт. Зони вакуолізації та ламінарний набряк мієлінового шару. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x150

Зміни, які були виявлені у пацієнтів з енцефалітами, найбільш вірогідно пов'язаними з ВІЛ (опортуністичні інфекції не виявлені), характеризувались тигролізом ядер великих нейронів та їх втратою (рис. 4.12 - 4.14).

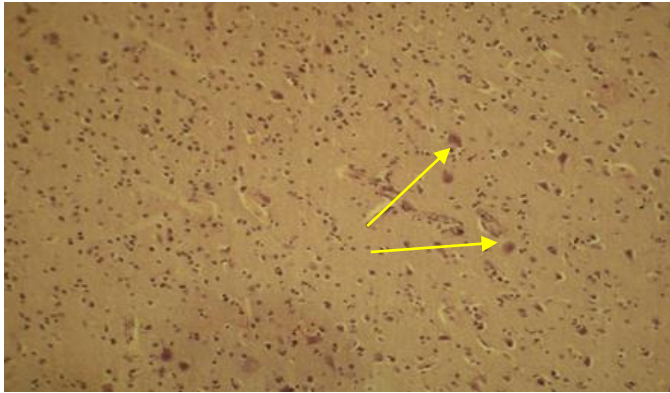


Рисунок 4.12 – Підгострий енцефаліт. Набряк тканини мозку, тигроліз ядер великих нейронів і процеси їх втрати. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x150

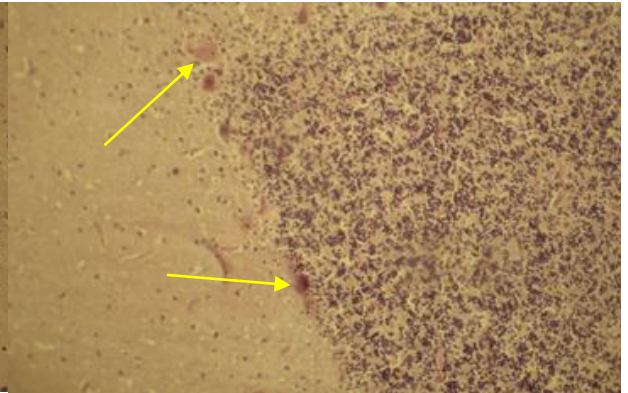


Рисунок 4.13 – Набряк мозочку, тигроліз ядер та процес втрати нейронів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x150

В корі головного мозку, в білій речовині та інших областях були виявлені ознаки підгострого асептичного енцефаліту у вигляді інфільтрації лімфоцитів і макрофагів (рис. 4.15), некрозу мозкової тканини та проліферації мікроглії (рис. 4.15, 4.16).

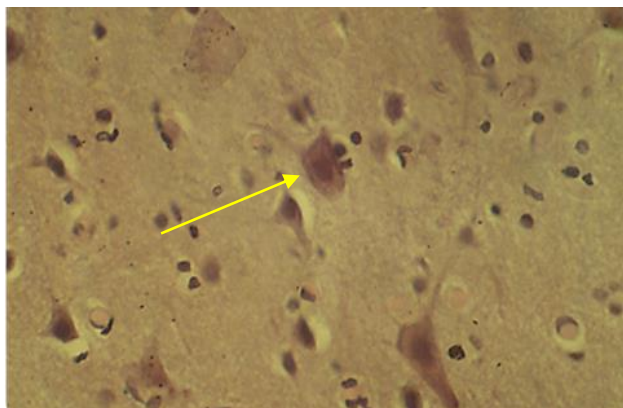


Рисунок 4.14 – Підгострий енцефаліт. Нейронофагія. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. X600

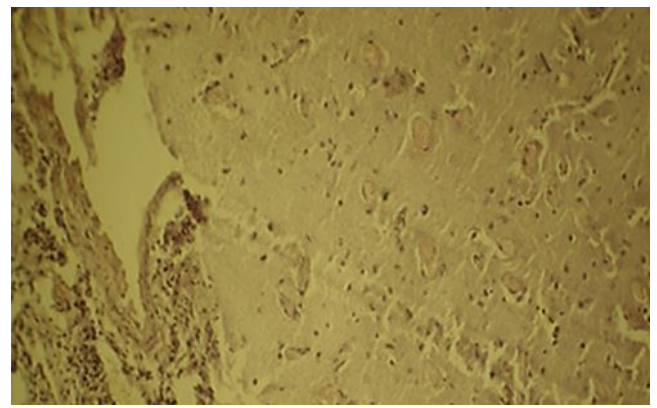


Рисунок 4.15 – Особливості менінгіту з потовщенням судинних стінок, лімфоїдною інфільтрацією на тлі картини підгострого енцефаліту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x150

На тлі картини підгострого енцефаліту спостерігались явища вірус-індукованого васкуліту (рис. 4.16, 4.17).

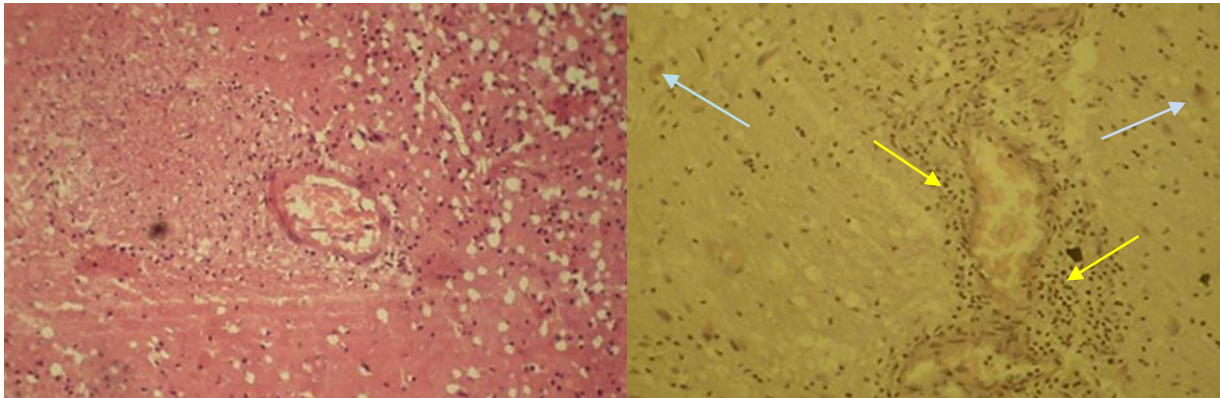


Рисунок 4.16 – Субтотальний некроз мозкової тканини, що включає зміни артеріальних судин, характерні для підгострого енцефаліту (верхній правий кут). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x150

Рисунок 4.17 – Підгострий енцефаліт. Вірус індукований васкуліт у вигляді кластерів лімфоїдних та гліальних клітин (*жовті стрілки*), некробіоз великих нейронів (*блакитні стрілки*). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x150

В усіх випадках смерті при ВІЛ-асоційованих ураженнях головного мозку, незалежно від діагнозу, спостерігалися перицелюлярні та периваскулярні набряки, гіперхроматоз ядер нейронів, множинні вогнища демієлінізації, васкуліти, які часто призводили до зміни чорної субстанції (*substantia nigra*) та утворення кіст.

Таким чином, навіть за наявності різних опортуністичних інфекцій ЦНС, морфологічні зміни тканини головного мозку мають спільні, патологічні характеристики, найбільш ймовірно, пов'язані з дією ВІЛ, що може пояснювати часту схожість клінічних симптомів та томографічних зображень.

Резюме.

Аналіз структури летальних випадків серед пацієнтів з ВІЛ-асоційованими ураженнями мозку показав, що в більшості випадків причиною смерті були опортуністичні інфекції, серед яких переважали туберкульоз ЦНС (64,4 %), церебральний токсоплазмоз (15,2 %), грибові ураження ЦНС (криптококоз,

кандидоз, неуточнені дріжджові і дріжджоподібні мікози) (20,9 %) та їх комбінації (29,3 %).

Морфологічне дослідження тканини головного мозку пацієнтів, померлих від ВІЛ-асоційованих неврологічних уражень, показало одночасну зі специфічними для діагностики опортуністичних інфекцій (туберкульозу, токсоплазмозу, криптококозу) змінами, наявність множинних спільних ознак, які могли бути пов'язані з впливом ВІЛ та/або ко-факторів. Визначено, що наявність специфічних змін часто поєднувалась з неспецифічними ознаками, серед яких переважав набряк тканини мозку: ядерний тигроліз великих нейронів, процеси втрати нейронів, демієлінізація; васкуліти та мали ознаки асептичного підгострого енцефаліту, що може свідчити про комбінований нейропатологічний вплив опортуністичної інфекції та ВІЛ, а також пояснювати неспецифічність клінічних та рентгенологічних проявів при різних за етіологією захворюваннях ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Результати даного дослідження ставлять питання пошуку маркерів для прижиттєвого визначення запалення та деструкції, що відбуваються в головному мозку у пацієнтів з ВІЛ та необхідності призначення не тільки етіотропного лікування, а й ефективної протекції від розвитку визначених змін тканини мозку.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:

1. 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.

2. Morphological manifestations of brain injury associated with HIV and Co-morbidities/ 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.

РОЗДІЛ 5

ІМУНОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ УРАЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

5.1. Характеристика поліморфізму DRB1-локусу головного комплексу гістосумісності людини II класу в осіб з четвертою клінічною стадією ВІЛ-інфекції

Для вирішення задачі щодо вивчення клінічної ролі генетичних факторів, зокрема DRB1-локусу головного комплексу гістосумісності людини (HLA) II класу, в прогресуванні ВІЛ і розвитку ВІЛ-асоційованих інфекційних уражень головного мозку досліджено 70 пацієнтів з четвертою клінічною стадією ВІЛ-інфекції, які знаходились на момент 2017 року під амбулаторним спостереженням у Дніпропетровському міському та обласному центрах профілактики та боротьби зі СНІДом. Більшість хворих склали чоловіки – 41 (58,6 %), жінок було 29 (41,4 %). Вік хворих коливався від 24 до 61 року та в середньому склав – $38,9 \pm 0,87$ років. Аналіз проводився як в цілому по групі, так і залежно від наявності (n=31) або відсутності захворювань ЦНС (n=39), а також в розрізі окремих опортуністичних захворювань – церебральний токсоплазмоз (n=23), туберкульоз (n=26) та інші (n=21) (пневмоцистна пневмонія, дисеміновані мікози без ураження ЦНС, рецидивуючі бактеріальні пневмонії, генералізований герпес без ураження ЦНС).

Основні демографічні, клінічні і лабораторні показники по виділених групах дослідження, наведені у табл. 5.1, свідчать про загальні тенденції, описані вище. Зокрема відзначено гірші показники клітинного імунітету і вірусного навантаження ВІЛ РНК у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ураженням ЦНС, в т.ч. церебральним токсоплазмозом – 45,2 % і 60,9 % пацієнтів, відповідно з захворюваннями ЦНС в цілому і токсоплазмозом, мали рівень CD4+ ТЛ менший 50 клітин/мкл; медіани показників Lg ВН становили 5,14 (IQR 3,55-5,94) копій/мл і 5,84 (5,05-6,07) копій/мл.

Для порівняння використовувались також дані розподілу генів DRB1-локусу по системі HLA II класу серед ВІЛ-негативних жителів Придніпров'я [67]. Як і в основній групі, серед хворих з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції більшість обстежених склали чоловіки – 100 (53,2 %), жінок було 88 (46,8 %) ($p=0,440$ за χ^2 між групами).

Таблиця 5.1 – Основні характеристики пацієнтів з 4-ю клінічною стадією ВІЛ-інфекції при наявності неврологічної патології та при інших захворюваннях (n=70)

Показник		Всі пацієнти (n=70)	Неврологічні захворювання (n=31)	Інші захворювання (n=39)	Токсоплазмоз (n=23)	Туберкульоз (n=26)
Вік пацієнтів, роки, M±m		38,91±0,87	36,90±1,48	40,51±0,97	36,74±1,86	40,46±1,27
Стать, n (%)	жін.	29 (41,4%)	18 (58,1%)	11 (28,2%)	13 (56,5%)	7 (26,9%)
	чол.	41 (58,6%)	13 (41,9%)	28 (71,8%)	10 (43,5%)	19 (73,1%)
Шлях трансмісії, n (%)						
- парентеральний (ЛВІН)		31 (44,3%)	9 (29,0%)	22 (56,4%)	6 (26,1%)	15 (57,7%)
- статевий		30 (42,9%)	19 (61,3%)	11 (28,2%)	16 (69,6%)	8 (30,8%)
- невідомо		9 (12,8%)	3 (9,7%)	6 (15,4%)	1 (4,3%)	3 (11,5%)
Рівень CD4+ (клітин/мкл) в період маніфестації захворювань, індикаторних для 4 клінічної стадії, n (%) або Me (IQR)	0-50	21 (30,0%)	14 (45,2%)	7 (17,9%)	14 (60,9%)	3 (11,5%)
	середній	83,0 (42,0-217,0)	52,5 (19,0-119,0)	150,0 (53,0-226,0)	43,0 (15,0-58,0)	163,0 (63,0-273,0)
Lg вірусного навантаження (ВН), копій/мл, Me (IQR)		4,74 (2,89-5,57)	5,14 (3,55-5,94)	4,65 (2,70-5,28)	5,84 (5,05-6,07)	4,12 (2,89-5,23)
Тривалість періоду від встановлення ВІЛ-статусу до розвитку 4 клінічної стадії, n (%) або Me (IQR)	< 1	8 (11,4%)	8 (25,8%)	–	8 (34,8%)	–
	1– 9	45 (65,7%)	14 (45,2%)	32 (82,1%)	9 (39,1%)	21 (80,8%)
	≥10	16 (22,9%)	9 (29,0%)	7 (17,9%)	6 (26,1%)	5 (19,2%)
	середній	5,0 (3,5-9,0)	4,0 (0,0-10,0)	5,0 (4,0-7,0)	4,0 (0-10,0)	5,5 (4,0-7,0)

Аналіз генотипів по системі HLA II класу у 70 хворих з 4 стадією ВІЛ-інфекції дозволив виявити наступні тенденції (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Частота виявлення алелей HLA-генів локусу DRB1, асоційованих з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції та у ВІЛ-негативних жителів Придніпров'я, n (%)

Алелі генів DRB1	Жителі Придніпров'я (n=188)	Всі пацієнти з 4 клінічною стадією ВІЛ (n=70)	Відмінність між групами (p) за FET	OR (95% CI) відносно групи порівняння
01	32 (17,0%)	18 (25,7%)	0,156	1,69 (0,87-3,26)
02	6 (3,2%)	–	0,194	0,20 (0,01-3,58)
03	8 (4,3%)	8 (11,4%)	0,043	2,90 (1,05-8,06)
04	34 (18,1%)	14 (20,0%)	0,722	1,13 (0,57-2,27)
05	9 (4,8%)	–	0,119	0,13 (0,01-2,33)
07	46 (24,5%)	19 (27,1%)	0,747	1,15 (0,62-2,14)
08	7 (3,7%)	3 (4,3%)	1,00	1,16 (0,29-4,61)
09	5 (2,7%)	–	0,328	0,24 (0,01-4,34)
10	7 (3,7%)	1 (1,4%)	0,687	0,37 (0,05-3,10)
11	32 (17,0%)	27 (38,6%)	<0,001	3,06 (1,66-5,65)
12	6 (3,2%)	2 (2,9%)	1,00	0,89 (0,18-4,53)
13	32 (17,0%)	13 (18,6%)	0,854	1,11 (0,55-2,27)
14	3 (1,6%)	2 (2,9%)	0,615	1,81 (0,30-11,09)
15	39 (20,7%)	13 (18,6%)	0,862	0,87 (0,43-1,75)
16	22 (11,7%)	17 (24,3%)	0,018	2,42 (1,20-4,90)
17	22 (11,7%)	3 (4,3%)	0,097	0,34 (0,10-1,17)
19	1 (0,5%)	–	1,00	0,89 (0,04-22,02)

Із таблиці 5.2 видно, що 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 генів 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 Маврутенковим В.В. та співавт. (2007), серед яких також домінували 6 специфічностей локусів DRB1 (01, 04, 07, 11, 13 і 15)

(рис. 5.1), слід відзначити більш тісну асоціацію алельного варіанта DRB1*11 з ВІЛ-інфекцією – OR=3,06 (95 % CI 1,66-5,65) при $p < 0,001$ (FET) (табл. 5.2). Крім того, хворі з ВІЛ-інфекцією достовірно частіше, ніж ВІЛ-серонегативні особи мали специфічності DRB1*03 – 11,4 % проти 4,3 % ($p=0,043$ FET), і DRB1*16 – 21,4 % проти 11,7 % ($p=0,018$ FET). Тобто носії даних алелей складають групу ризику щодо розвитку та прогресування ВІЛ. Відповідні показники відношення шансів складають OR=2,90 (95 % CI 1,05-8,06) за наявності алеля DRB1*03 і OR=2,42 (95 % CI 1,20-4,90) для DRB1*16.

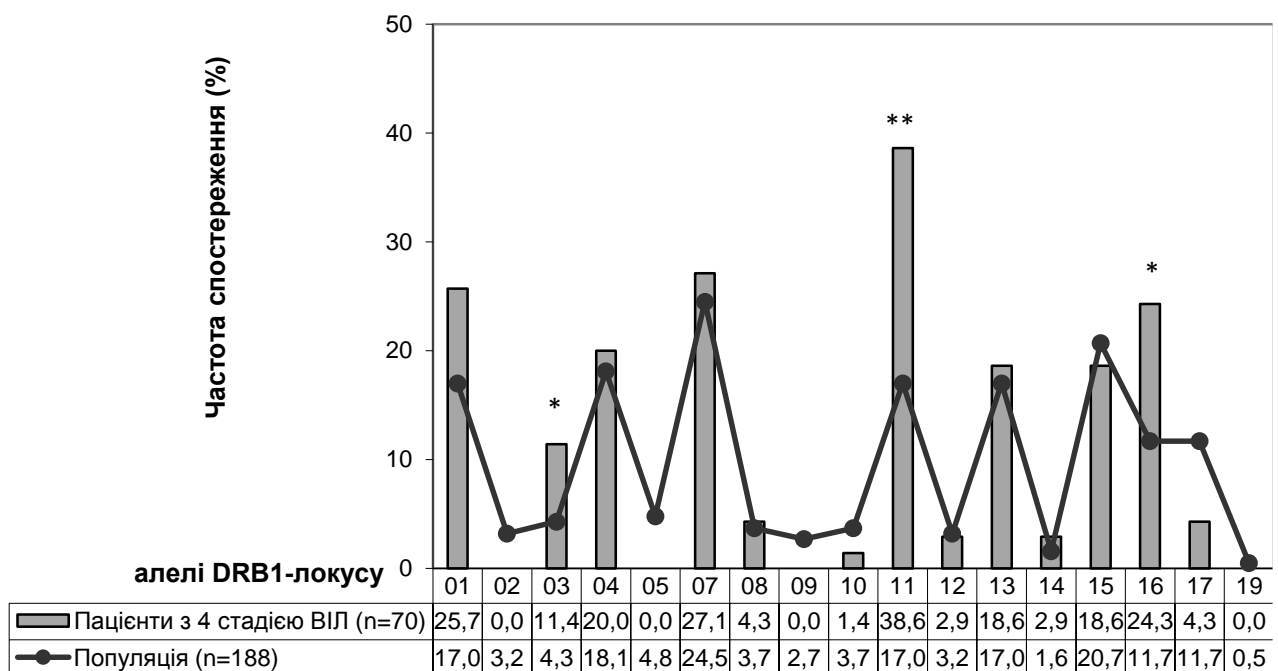


Рисунок 5.1 – Порівняння частоти виявлення алелей генів HLA-DRB1 у групах пацієнтів з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції та популяції жителів

Придніпров'я

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ порівняно з популяцією.

За даними кореляційного аналізу зв'язку імунологічного статусу з варіантами алелей гену HLA-DRB1 у пацієнтів з 4 клінічною стадією ВІЛ 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 (зниження кількості CD4 в динаміці спостереження) було пов'язане з DRB1*17 ($rs = -0,26$; $p < 0,05$). Щодо

вірусного навантаження ВІЛ РНК, дослідженого в динаміці, визначені наступні асоціації. Так, 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 ВН ВІЛ РНК на початку дослідження ($rs=+0,21$; $p=0,098$). Визначено, що у пацієнтів з наявністю алелі 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, що можна розцінювати, як свого роду протекторну дію даних варіантів гаплотипів. Навпаки, носії алелей DRB1*15 ($rs=-0,28$; $p<0,05$) виявились більш прихильні до швидкого розвитку захворювання.

Більш високий ризик летального наслідку серед пацієнтів з 4 клінічною стадією ВІЛ спостерігався у носіїв алелі DRB1*12 ($rs=+0,33$; $p<0,01$), а у носіїв алелі DRB1*04 визначена тенденція до підвищеного ризику ($rs=+0,20$; $p=0,099$).

Відповідні асоціації наведені в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3. Асоціації алелей HLA-DRB1 з лабораторними та клінічними характеристиками пацієнтів з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції

Ознаки		Алелі гену DRB1
Низька кількість CD4+ клітин/мкл падіг та в період розвитку захворювань, індикаторних для 4 клінічної стадії ВІЛ		11
Високе первинне вірусне навантаження ВІЛ		04
Реплікація ВІЛ (ВН) в динаміці	Зниження	11*
	підвищення або відсутність змін	03
Високий ризик летального наслідку		12; 04*
Прогресування ВІЛ (тривалість терміну від визначення ВІЛ-статусу до розвитку 4 клінічної стадії)	Повільне	01; 07
	Швидке	15
Примітки: * позначена тенденція ($p<0,10$); в інших випадках – $p<0,05$.		

Таким чином, типування алелей DRB1 HLA класу II виявилось корисним для прогнозування розвитку ВІЛ інфекції. Отримані дані потребують більш детального аналізу з урахуванням терапії та її тривалості, що дозволить зробити

більш точні висновки відносно прогресування ВІЛ у пацієнтів з визначеним генотипом, необхідні для покращення ведення пацієнтів з ВІЛ / СНІД.

5.2 Аналіз поліморфізму DRB1-локусу головного комплексу гістосумісності людини II класу при наявності уражень головного мозку

Аналіз генотипів по системі HLA II класу у хворих з ВІЛ-інфекцією дозволив встановити 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. 5.2).

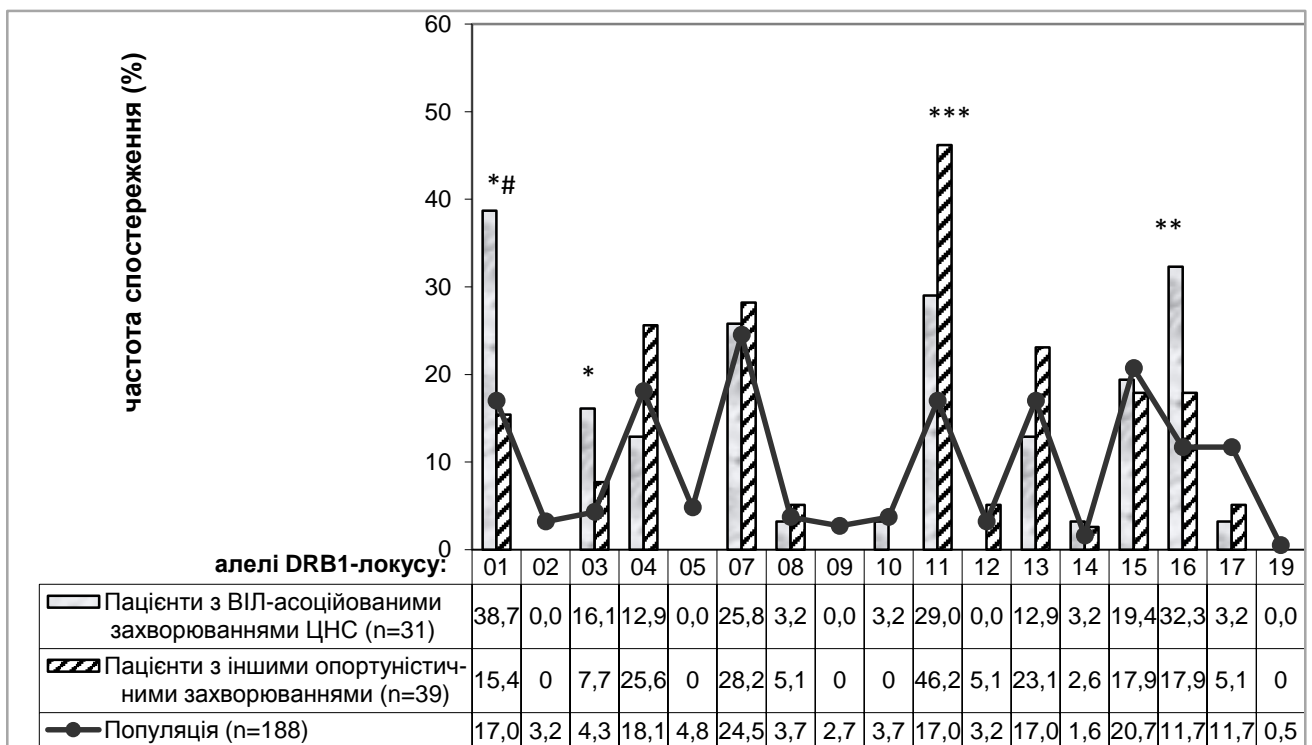


Рисунок 5.2 – Частота виявлення алелей генів HLA-DRB1 у групах пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС та іншими опортуністичними захворюваннями

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

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.

Порівняно з генотипом HLA-DRB1 ВІЛ-негативних жителів Придніпровського регіону, у пацієнтів з ВІЛ-асоційованими ураженнями головного мозку достовірно частіше визначалися алелі DRB1*01 (38,7 % проти 17,0 %; $p = 0,013$ FET), DRB1*03 (16,1 % проти 4,3 %; $p = 0,023$ FET) і DRB1*16 (32,3 % проти 11,7 %; $p = 0,006$ FET). Відповідні показники відношення шансів схильності до розвитку неврологічних патологій у власників даних алелей становили OR=3,08 (95 % CI 1,36-6,97), OR=4,33 (95 % CI 1,32-14,23) і OR=3,59 (95 % CI 1,50-8,62). Навпаки, специфічність DRB1*11 частіше, ніж в популяції, виявлялась у хворих з опортуністичними захворюваннями іншої етіології, асоційованими з ВІЛ-інфекцією – 46,2 % проти 17,0 % ($p < 0,001$ FET), OR=4,18 (95 % CI 2,0-8,72).

Враховуючи можливість взаємозв'язку між носійством певних генотипів і статтю людини, а також розбіжності між клінічними групами за гендерним складом пацієнтів (табл. 5.1), нами проведений аналіз генотипів по системі HLA II класу, асоційованих з захворюваннями ЦНС, окремо серед пацієнтів жіночої і чоловічої статі (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Частота виявлення алелей HLA-DRB1 у пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС, залежно від статі пацієнтів, n (%)

Алелі генів DRB1	Жінки (n=29)			Чоловіки (n=41)		
	Неврологічні захворювання (n=18)	Інші захворювання (n=11)	Відмінність між групами (p)	Неврологічні захворювання (n=13)	Інші захворювання (n=28)	Відмінність між групами (p)
01	5 (27,8%)	1 (9,1%)	0,362	7 (53,8%)	5 (17,9%)	0,029
03	3 (16,7%)	2 (18,2%)	1,00	2 (15,4%)	1 (3,6%)	0,232
04	1 (5,6%)	4 (36,4%)	0,054	3 (23,1%)	6 (21,4%)	1,00
07	5 (27,8%)	3 (27,3%)	1,00	3 (23,1%)	8 (28,6%)	1,00
08	–	–	–	1 (7,7%)	2 (7,1%)	1,00
10	1 (5,6%)	–	1,00	–	–	–
11	5 (27,8%)	8 (72,7%)	0,027	4 (30,8%)	10 (35,7%)	1,00
12	–	–	–	–	2 (7,1%)	1,00

Продовження таблиці 5.4

Алелі генів DRB1	Жінки (n=29)			Чоловіки (n=41)		
	Неврологічні захворювання (n=18)	Інші захво- рювання (n=11)	Відмінність між групами (p)	Неврологічні захворювання (n=13)	Інші захво- рювання (n=28)	Відмінність між групами (p)
13	4 (22,2%)	2 (18,2%)	1,00	–	7 (25,0%)	0,077
14	1 (5,6%)	–	1,00	–	1 (3,6%)	1,00
15	3 (16,7%)	2 (18,2%)	1,00	3 (23,1%)	5 (17,9%)	0,692
16	7 (38,9%)	–	0,026	3 (23,1%)	7 (25,0%)	1,00
17	1 (5,6%)	–	1,00	–	2 (7,1%)	1,00

Примітка. Вірогідність відмінностей показників між групами оцінювалась за критерієм FET.

Як видно з даних табл. 5.4, вказані вище тенденції щодо збільшення ризику розвитку неврологічних захворювань у носіїв алеля DRB1*01 були вірогідними у ВІЛ-інфікованих пацієнтів чоловічої статі (53,8 % проти 17,9 %; $p=0,029$ FET), а алеля DRB1*16 – у хворих жіночої статі (38,9 % проти 0,0 %; $p=0,026$ FET).

Виражені асоціації з опортуністичними захворюваннями іншої етіології виявлені у жінок, носіїв алелей гену DRB1*11 (72,7 % проти 27,8 %; $p=0,027$ FET) і DRB1*04 (36,4 % проти 5,6 %; $p=0,054$ FET), а у чоловіків – з фенотипом DRB1*13 (25,0 % проти 0,0 %; $p=0,077$ FET).

Таким чином, високий ризик розвитку ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань може бути пов'язаний з алелями HLA-DRB1*01 і DRB1*16. Спостерігається тенденція до певної протекторної дії, відносно розвитку неврологічної патології при наявності алелей HLA-DRB1*04, DRB1*11, DRB1*13, що потребує подальшого дослідження. Прогностична цінність означених факторів може бути підвищена при комплексному використанні з показниками імунологічного статусу та вірусного навантаження.

5.3 Асоціації алелей DRB1-локусу головного комплексу гістосумісності людини II класу з окремими коморбідними станами у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією

При детальному аналізі асоціацій алелей локусів DRB1 з найбільш розповсюдженими коморбідними станами у пацієнтів 4 клінічної стадії (табл. 5.5) встановлено тенденції до збільшення серед хворих з токсоплазмозом носіїв алелей DRB1*01 (34,8 %), DRB1*15 (26,1 %) і DRB1*16 (34,8 %).

Таблиця 5.5 – Частота виявлення алелей HLA-генів локусу DRB1, асоційованих з церебральним токсоплазмозом, туберкульозом та іншими захворюваннями, n (%)

Алелі генів DRB1	1 група - токсоплазмоз (n=23)	2 група - туберкульоз (n=26)	3 група - інші захворювання (n=21)	Відмінність між групами (p)
01	8 (34,8%)	6 (23,1%)	4 (19,0%)	$p_{1-2}=0,528$; $p_{1-3}=0,318$; $p_{2-3}=1,00$
03	3 (13,0%)	3 (11,5%)	2 (9,5%)	$p_{1-2}=1,00$; $p_{1-3}=1,00$; $p_{2-3}=1,00$
04	3 (13,0%)	6 (23,1%)	5 (23,8%)	$p_{1-2}=0,472$; $p_{1-3}=0,448$; $p_{2-3}=1,00$
07	7 (30,4%)	7 (26,9%)	5 (23,8%)	$p_{1-2}=1,00$; $p_{1-3}=0,740$; $p_{2-3}=1,00$
08	–	3 (11,5%)	–	$p_{1-2}=0,237$; $p_{1-3}=1,00$; $p_{2-3}=0,242$
10	1 (4,3%)	–	–	$p_{1-2}=0,469$; $p_{1-3}=1,00$; $p_{2-3}=1,00$
11	8 (34,8%)	10 (38,5%)	9 (42,9%)	$p_{1-2}=1,00$; $p_{1-3}=0,758$; $p_{2-3}=0,775$
12	–	–	2 (9,5%)	$p_{1-2}=1,00$; $p_{1-3}=0,222$; $p_{2-3}=0,194$
13	1 (4,3%)	9 (34,6%)	3 (14,3%)	$p_{1-2}=0,012$; $p_{1-3}=0,335$; $p_{2-3}=0,179$
14	1 (4,3%)	1 (3,8%)	–	$p_{1-2}=1,00$; $p_{1-3}=1,00$; $p_{2-3}=1,00$
15	6 (26,1%)	4 (15,4%)	3 (14,3%)	$p_{1-2}=0,483$; $p_{1-3}=0,462$; $p_{2-3}=1,00$
16	8 (34,8%)	2 (7,7%)	7 (33,3%)	$p_{1-2}=0,032$; $p_{1-3}=1,00$; $p_{2-3}=0,058$
17	–	1 (3,8%)	2 (9,5%)	$p_{1-2}=1,00$; $p_{1-3}=0,222$; $p_{2-3}=0,579$

Примітка. p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – рівень значимості відмінностей показників у відповідних групах за критерієм FET.

При цьому, ризик розвитку токсоплазмозу серед ВІЛ-позитивних пацієнтів з алелями DRB1*13 був вірогідно нижче (OR=0,09 (95 % CI 0,01-0,75); p=0,012 FET), а у носіїв алелей гену DRB1*16 – вище, ніж при туберкульозі (OR=6,40 (95 % CI 1,19-34,29); p=0,032 FET).

Відмітною особливістю туберкульозної інфекції різних локалізацій була більша частота носійства алелей гену 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 туберкульоз ЦНС.

Менший ризик розвитку туберкульозу, 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.

Проведений аналіз генотипів по системі HLA II класу, асоційованих з токсоплазмозом, окремо серед пацієнтів жіночої і чоловічої статі (табл. 5.6) показав, що вказані вище тенденції щодо зменшення ризику розвитку токсоплазмозу у носіїв алеля DRB1*13 збереглися у ВІЛ-інфікованих пацієнтів обох статей, проте не досягли прийнятого рівня статистичної значимості (p>0,05). Водночас, вірогідні асоціації з токсоплазмозом виявлені у жінок, носіїв алелей гену DRB1*16 (53,8 %; p=0,001 FET), в той час як у чоловіків такий фенотип частіше асоціювався з опортуністичними захворюваннями іншої етіології (29,0 % проти 10,0 %; p=0,402 FET).

Протилежні тенденції встановлені відносно алелей DRB1*04: у жінок вони виявлені лише у пацієнток без токсоплазмозної інфекції (31,3 %; p=0,048 FET), у чоловіків, навпаки, носіїв алелей DRB1*04 було більше серед хворих з токсоплазмозом (30,0 % проти 19,4 %; p=0,662 FET).

Таблиця 5.6 – Частота виявлення алелей HLA-DRB1, асоційованих з токсоплазмозом, залежно від статі пацієнтів, n (%)

Алелі генів DRB1	Жінки (n=29)			Чоловіки (n=41)		
	Токсоплазмоз (n=13)	Інші захворювання (n=16)	Відмінність між групами (p) за FET	Токсоплазмоз (n=10)	Інші захворювання (n=31)	Відмінність між групами (p) за FET
01	3 (23,1%)	3 (18,8%)	1,00	5 (50,0%)	7 (22,6%)	0,124
03	1 (7,7%)	4 (25,0%)	0,343	2 (20,0%)	1 (3,2%)	0,142
04	–	5 (31,3%)	0,048	3 (30,0%)	6 (19,4%)	0,662
07	4 (30,8%)	4 (25,0%)	1,00	3 (30,0%)	8 (25,8%)	1,00
08	–	–	–	–	3 (9,7%)	0,564
10	1 (7,7%)	–	0,448	–	–	–
11	5 (38,5%)	8 (50,0%)	0,711	3 (30,0%)	11 (35,5%)	1,00
12	–	–	–	–	2 (6,5%)	1,00
13	1 (7,7%)	5 (31,3%)	0,183	–	7 (22,6%)	0,164
14	1 (7,7%)	–	0,448	–	1 (3,2%)	1,00
15	3 (23,1%)	2 (12,5%)	0,632	3 (30,0%)	5 (16,1%)	0,378
16	7 (53,8%)	–	0,001	1 (10,0%)	9 (29,0%)	0,402
17	–	1 (6,3%)	1,00	–	2 (6,5%)	1,00

Таким чином, результати дослідження свідчать про наявність асоціацій алелей гену HLA- DRB1 та ризиком розвитку таких захворювань, як токсоплазмоз та туберкульоз у пацієнтів з ВІЛ інфекцією.

Резюме.

Результати дослідження варіантів алелей гену HLA-DRB1 II класу у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією 4 клінічної стадії показали високий шанс захворювання на ВІЛ-інфекцію носіїв варіанту алелі DRB1*11 – OR=3,06 (95 % CI 1,66-5,65) при $p < 0,001$ (FET) (порівняно з ВІЛ негативними жителями регіону). До групи підвищеного ризику розвитку та прогресування ВІЛ-інфекції також увійшли пацієнти з варіантами алелей DRB1*03 – OR=2,90 (95 % CI 1,05-8,06) і DRB1*16 – OR=2,42 (95% CI 1,20-4,90). Встановлено, що більш низька кількість CD4+ТЛ в період розвитку 4 клінічної стадії ВІЛ була пов'язана з

DRB1*11 – $rs = -0,27$; $p < 0,05$, а прогресуюча реплікація вірусу (збільшення ВІЛ в динаміці) асоціювалась з наявністю алелі DRB1*03 – $rs = +0,42$; $p < 0,00$. Носії алеля DRB1*15 ($rs = -0,28$; $p < 0,05$) виявились більш прихильні до швидкого розвитку хвороби (з урахуванням періоду від діагностування ВІЛ до маніфестації індикаторних для 4 стадії захворювань). Ризик летального наслідку серед пацієнтів з 4 клінічною стадією ВІЛ збільшувався при наявності алеля DRB1*12 ($rs = +0,33$; $p < 0,01$).

Визначено, що серед хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС ($n = 31$) носіїв алеля DRB1*01 було більше ніж при інших опортуністичних захворюваннях ($n = 39$): 38,7 % проти 15,4 % ($p = 0,032$ FET). У пацієнтів з ВІЛ-асоційованими ураженнями головного мозку достовірно частіше ніж у здорових жителів регіону визначалися алелі DRB1*01 (38,7 % проти 17,0 %; $p = 0,013$ FET), DRB1*03 (16,1 % проти 4,3 %; $p = 0,023$ FET) і DRB1*16 (32,3 % проти 11,7 %; $p = 0,006$ FET). Специфічність DRB1*11, навпаки, значно частіше, ніж в популяції, виявлялась у хворих з іншими захворюваннями (пневмоцистна пневмонія, дисеміновані мікози без ураження ЦНС, цитомегаловірусний хоріоретиніт, рецидивуючі бактеріальні пневмонії) – 46,2 % проти 17,0 % ($p < 0,001$ FET), $OR = 4,18$ (95% CI 2,0-8,72) – 46,2 % проти 17,0 % ($p < 0,001$ FET), $OR = 4,18$ (95% CI 2,0-8,72).

Аналіз варіантів алелей гену DRB1 окремо серед пацієнтів жіночої і чоловічої статі показав тенденції щодо збільшення ризику розвитку неврологічних захворювань у носіїв алеля DRB1*01 серед ВІЛ-інфікованих чоловіків (53,8 % проти 17,9 %; $p = 0,029$ FET) та алеля DRB1*16 – у жінок (38,9 % проти 0,0 %; $p = 0,026$ FET). Таким чином, наявність алеля DRB1*01 може мати предикторне значення відносно ризику розвитку неврологічних захворювань з більшою імовірністю у чоловіків. Виявлена нами тенденція до можливої протекторної дії щодо розвитку неврологічної патології алелей HLA-DRB1*04, DRB1*11, DRB1*13 потребує подальшого дослідження. Результати визначення алелей гену DRB1 при церебральному токсоплазмозі та туберкульозі показали тенденцію до збільшення носіїв алелей DRB1*01 (34,8 %), DRB1*15 (26,1 %),

DRB1*16 (34,8 %) серед пацієнтів з токсоплазмозом та носіїв алелей DRB1*13 (34,6 %) та DRB1*08 (11,5 %) серед пацієнтів з туберкульозом, що може свідчити про підвищену чутливість пацієнтів з відповідними генотипами до цих опортуністичних захворювань та необхідність посилення профілактичних заходів. Низький ризик токсоплазмозу серед ВІЛ-позитивних пацієнтів з алелем DRB1*13 порівняно з іншими опортуністичними захворюваннями, насамперед з туберкульозом ($rs=-0,26$; $p<0,05$), свідчить про протекторні можливості даного алельного варіанту відносно токсоплазмозу. Навпаки, наявність DRB1*16 значно збільшує ризик токсоплазмозу ($OR=6,40$ (95% CI 1,19-34,29); $p=0,032$ FET порівняно з туберкульозом). Відповідно, менший ризик розвитку туберкульозу, ніж токсоплазмозу ($p=0,032$ FET) та інших захворювань ($p=0,058$ FET) визначений у ВІЛ інфікованих пацієнтів з 4-ю клінічною стадією та наявністю алеля DRB1*16.

Аналіз генотипів серед пацієнтів жіночої і чоловічої статі показав наявність вірогідних асоціацій з токсоплазмозом у жінок з DRB1*16 (53,8 %; $p=0,001$ FET), в той час як у чоловіків такий варіант алеля частіше асоціювався з іншими опортуністичними захворюваннями (29,0 % проти 10,0 %; $p=0,402$ FET). Протилежні тенденції встановлені відносно алеля DRB1*04, який у жінок виявлявся тільки при відсутності токсоплазмозу (31,3 %; $p=0,048$ FET), а у чоловіків - здебільшого серед хворих з токсоплазмозом (30,0 % проти 19,4 %; $p=0,662$ FET) ніж при інших захворюваннях, що свідчить про протекторну дію даного алеля у пацієнтів жіночої статі.

Таким чином, у пацієнтів з ВІЛ інфекцією оцінка поліморфізму алелей гену DRB1 виявилась корисною, як для прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції та її наслідків, так і для визначення шансів розвитку опортуністичних інфекцій, зокрема, туберкульозу і токсоплазмозу.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:

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. Кушнєрова, З. О. Чикаренко. *Сучасні аспекти військової медицини: зб. наук. праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України*. 2011. вип.18. С. 616-624.

2. HLA DRB1 поліморфізм виникнення ко-інфекції ВІЛ/туберкульоз/ Л. Р. Шостакович-Корецька, О. О. Волікова, К. Ю. Литвин, І. О. Губарь, О. А. Кушнєрова, О. В. Шевельова. *Медичні перспективи*. 2017. Т. XXII. № 3. С. 81-88.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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. Кушнєрова, 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. С. 24-25.

РОЗДІЛ 6

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВІРУСНОГО
НАВАНТАЖЕННЯ ВІЛ РНК ТА МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ І
НЕЙРОДЕСТРУКЦІЇ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ З
НЕВРОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**

6.1 Загальна характеристика вибірки дослідження

Для вирішення задачі щодо визначення вмісту маркерів запалення та ушкодження нервової системи при ВІЛ-асоційованих неврологічних захворюваннях та їх зв'язку з імунологічним статусом та вірусним навантаженням РНК ВІЛ у спинномозковій рідині (СМР) сформовано вибірку із 48 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та наявністю захворювань ЦНС, віком від 21 до 54 років, середній вік – $(38,8 \pm 1,08)$ років, серед яких жінок було 23 (47,9 %), чоловіків – 25 (52,1 %). Сформована вибірка була статистично зіставленою ($p > 0,05$) із загальною групою дослідження ($n=451$) за основними демографічними, клінічними і лабораторними показниками (табл. 6.1).

Таблиця 6.1 – Співставлення загальної і спеціальної вибірок дослідження серед пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС

Показник	Всі пацієнти з захворюваннями ЦНС ($n=451$)	Вибірка щодо визначення маркерів запалення і вірусного навантаження РНК ВІЛ у СМР ($n=48$)	Відмінність між групами (p)
Вік пацієнтів, роки, $M \pm m$	$38,6 \pm 0,37$	$38,8 \pm 1,08$	0,852 t
Чоловіча стать, n (%)	263 (58,3%)	25 (52,1%)	0,444 FET
Летальність, n (%)	191 (42,4%)	19 (39,6%)	0,760 FET
Шлях трансмісії, n (%)			
- парентеральний (ЛВІН)	184 (40,8%)	21 (43,8%)	0,758 FET
- статевий	139 (30,8%)	17 (35,4%)	0,516 FET
- невідомо	128 (28,4%)	10 (20,8%)	0,311 FET

Продовження таблиці 6.1

Показник		Всі пацієнти з захворюваннями ЦНС (n=451)	Вибірка щодо визначення маркерів запалення і вірусного навантаження РНК ВІЛ у СМР (n=48)	Відмінність між групами (p)
Тривалість періоду від встановлення ВІЛ-статусу до неврологічних проявів, роки, n (%) або Me (IQR)	до 1 року	199 (44,1%)	21 (43,8%)	1,00 FET
	середня	1,0 (0,0 - 5,0)	1,0 (0,0 - 4,5)	0,800 U
Пацієнти, які почали отримувати АРТ до маніфестації неврологічних захворювань, n (%)		178 (39,5%)	20 (41,7%)	0,759 FET
Рівень CD4+ (клітин/мкл) в період розвитку неврологічних симптомів, n (%) або Me (IQR)	0-50	237 (52,5%)	30 (62,5%)	0,224 FET
	середній	49,0 (20,0 - 101,0)	32,0 (10,0 - 64,0)	0,067 U
Lg вірусного навантаження (ВН), ВІЛ РНК копій/мл, Me (IQR)		5,06 (2,26 - 5,72)	5,39 (4,83 - 5,86)	0,112 U

Більшість хворих – 29 (60,4 %), було виписано з лікарні з покращенням стану, а 19 (39,6 %) хворих з важким перебігом захворювання померли внаслідок асоційованої з ВІЛ патології ЦНС. Групи хворих, що вижили, та які померли, суттєво не відрізнялись за віком – медіана 39 (36 - 45) проти 36 (32 - 46) років ($p=0,301$ за U- критерієм) (табл. 6.2). Водночас, в групі померлих пацієнтів переважали чоловіки – 73,7 % проти 37,9 % ($p=0,020$ FET).

У 21 хворого (43,8 %) з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС ВІЛ-статус був визначений у той же рік або одночасно з появою неврологічних симптомів, переважно у померлих пацієнтів – 63,2 % проти 31,0 % ($p=0,039$ FET). Медіана часу від виявлення ВІЛ до неврологічних проявів була значно більшою у пацієнтів, які вижили, ніж у померлих – 3,0 (0,0-6,0) роки проти 0,0 (0,0-1,0) років ($p=0,009$ U), що пояснювало відсутність АРТ в анамнезі пацієнтів.

За результатами кореляційного аналізу встановлено, що високий ризик летального наслідку у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією і захворюваннями ЦНС асоціюється з чоловічою статтю ($r_s=0,35$; $p<0,05$) і запізнілою діагностикою ВІЛ-інфекції – $r_s=0,32$; $p<0,05$.

Таблиця 6.2 – Основні характеристики пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС залежно від наслідку хвороби (n=48)

Показник		Пацієнти, які вижили (n=29)	Пацієнти, які померли (n=19)	Відмінність між групами (p)
Стать, n (%)				
- чоловіча		11 (37,9%)	14 (73,7%)	0,020 FET
- жіноча		18 (62,1%)	5 (26,3%)	
Вік пацієнтів, роки, Me (IQR)		39 (36 - 45)	36 (32 - 46)	0,301 U
Шлях трансмісії, n (%)				
- статевий		10 (34,5%)	7 (36,8%)	1,00 FET
- парентеральний		14 (48,3%)	7 (36,8%)	0,555 FET
- невідомо		5 (17,2%)	5 (26,3%)	0,343 FET
Тривалість періоду від встановлення ВІЛ-статусу до розвитку неврологічних симптомів, роки, n (%) або Me (IQR)	до року	9 (31,0%)	12 (63,2%)	0,039 FET
	середня	3,0 (0,0 – 6,0)	0,0 (0,0 – 1,0)	0,009 U
Пацієнти, які почали отримувати АРТ до маніфестації неврологічних захворювань, n (%)		16 (80,0%)	4 (20,0%)	<0,001 FET

Майже у кожного п'ятого хворого (20,8 %) не вдалося встановити шлях інфікування ВІЛ, в тому числі у 26,3 % померлих і 17,2 % виписаних пацієнтів ($p=0,343$ FET), що корелювало з запізнілою діагностикою ВІЛ-інфекції ($r_s=0,29$; $p<0,05$).

Для з'ясування особливостей перебігу захворювання були виділені підгрупи хворих за етіологічним фактором ураження ЦНС: з церебральним туберкульозом – 15 пацієнтів, токсоплазмозом – 7, грибковими ураженнями ЦНС – 6, вірусними енцефалітами (ЕБВ, ВПГ, ЦМВ) – 11, енцефалітами неуточної етіології – 9 пацієнтів (табл. 6.3).

Всі виділені підгрупи були статистично порівняними між собою за віком пацієнтів, гендерним складом, шляхом трансмісії ВІЛ та часом від виявлення ВІЛ до появи неврологічних симптомів ($p>0,05$ при усіх порівняннях між групами).

Таблиця 6.3 – Основні характеристики пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС залежно від етіології неврологічного захворювання

Показник	Захворювання ЦНС					
	1 - грибкові ураження (n=6)	2 - туберкульоз (n=15)	3 - токсоплазмоз (n=7)	4 - вірусні енцефаліти (EBV, HSV, CMV) (n=11)	5 - енцефаліти неуточнені (n=9)	
Стать, n (%):						
- чоловіча	3 (50,0%)	10 (66,7%)	4 (57,1%)	4 (36,4%)	4 (44,4%)	
- жіноча	3 (50,0%)	5 (33,3%)	3 (42,9%)	7 (63,6%)	5 (55,6%)	
Вік пацієнтів, роки, Me (IQR)	36 (26 – 46)	36 (33 – 44)	39 (37 – 47)	40 (32 – 47)	39 (35 – 45)	
Шлях інфікування, n (%):						
- статевий	2 (33,3%)	5 (33,3%)	2 (28,6%)	2 (18,2%)	6 (66,7%)	
- парентеральний	3 (50,0%)	8 (53,3%)	2 (28,6%)	6 (54,5%)	2 (22,2%)	
- невідомо	1 (16,7%)	2 (13,3%)	3 (42,9%)	3 (27,3%)	1 (11,1%)	
Тривалість періоду від встановлення ВІЛ-статусу до розвитку неврологічних симптомів, роки, n (%) або Me (IQR)	до року	2 (33,3%)	8 (53,3%)	3 (42,9%)	4 (36,4%)	4 (44,4%)
	середня	1 (0 – 1)	0,5 (0 – 4)	5 (0 – 9)	1 (0 – 4)	1 (0 – 4)
Летальність, n (%)	4 (66,7%)	9 (60,0%) p5	1 (14,3%)	4 (36,4%)	1 (11,1%) p2	
Примітка. p 1,2,3,4,5 – p<0,05 між відповідними групами						

Водночас, в групі пацієнтів з церебральним туберкульозом і грибовими ураженнями ЦНС переважали хворі з тяжким перебігом захворювання і, відповідно, з високою летальністю – 60,0 % і 66,7 %, що перевищувало такий відсоток у групі хворих з неуточненими енцефалітами (11,1 %) з p=0,033 (FET) і p=0,089 (FET).

6.2 Клініко-діагностичне значення кількісного визначення ВІЛ РНК в плазмі крові та спинномозковій рідині пацієнтів з неврологічними захворюваннями

Аналіз вмісту ВІЛ РНК в спинномозковій рідині та плазмі крові 48 пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС (табл. 6.4) довів, що більш високе вірусне навантаження (ВН) відзначалось у пацієнтів, які померли

внаслідок захворювання – 5,14 (4,39 – 5,99) Lg коп/мл у СМР і 5,60 (5,25 – 5,99) Lg коп/мл у плазмі крові, що вірогідно перевищувало аналогічні показники у тих, хто був виписаний з покращенням стану – 4,31 (3,0 – 5,06) Lg коп/мл та 5,10 (3,85 – 5,83) Lg коп/мл, відповідно ($p < 0,05$). Згідно з чим, аналіз кількості CD4+ Т-лімфоцитів показав високий рівень імуносупресії у всіх пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС (табл. 6.4). Понад половини хворих ($n=30$ – 62,5 %) мали показник CD4+ ТЛ менший 50 клітин/мкл. При цьому встановлено зворотний взаємозв'язок між вірусним навантаженням ВІЛ РНК у плазмі і кількістю CD4+ Т-лімфоцитів у хворих з неврологічними захворюваннями ЦНС – $rs=-0,31$; $p < 0,05$, та пряму кореляцію рівня Т-хелперів з летальними наслідками – $rs=0,29$; $p < 0,05$. Медіана CD4+ ТЛ на початку маніфестації неврологічних захворювань склала 32 (10 - 64) клітин/мкл, з них у пацієнтів, які померли – 20 (6 - 46) клітин/мкл проти 50 (22 - 65) клітин/мкл в осіб, які були виписані з покращенням стану ($p=0,045$ U).

Таблиця 6.4 – Імунологічні показники та вірусне навантаження у хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС залежно від наслідку хвороби, n (%) або Me (IQR)

Показник		Всі пацієнти n=48	Пацієнти, які вижили (n=29)	Пацієнти, які померли (n=19)	Відмінність між групами (p)
CD4+, клітин/мкл на початку маніфестації неврологічних захворювань	0-50	30 (62,5%)	15 (51,7%)	15 (78,9%)	0,073 FET
	серед- ній	32 (10 - 64)	50 (22 - 65)	20 (6 - 46)	0,045 U
ВН (СМР), ВІЛ РНК коп/мл		51073 (5691 - 455270)	20365 (995-115700)	139271 (24693 - 980390)	0,029 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
ВН (кров), коп/мл		244769 (68108 - 728432)	124568 (8928 - 679027)	403442 (178958- 981238)	0,049 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

В таблиці 6.5 відображено імунологічні показники та вірусне навантаження у хворих з ВІЛ-асоційованими хворобами ЦНС. Дані таблиці

свідчать, що мінімальні рівні CD4+ ТЛ відзначались в групі пацієнтів з грибковими ураженнями ЦНС – 19 (5 - 42) кл/мкл, і церебральним туберкульозом – 20 (6 - 63) кл/мкл, а максимальні – при ураженні ЦНС токсоплазмозом – 60 (50 - 73) кл/мкл, що узгоджується з тяжкістю стану хворих в цих групах, про що наголошено вище (табл. 6.5).

Таблиця 6.5 – Імунологічні показники та вірусне навантаження у хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС залежно від етіології неврологічного захворювання, Me (IQR)

Показник	Захворювання ЦНС				
	1 - грибкові ураження (n=6)	2 - туберкульоз (n=15)	3 -токсоплазмоз (n=7)	4 - вірусні енцефаліти (EBV,HSV, CMV) (n=11)	5 - енцефаліти неуточнені (n=9)
ВН (СМР), коп/мл	93875 (15075-198250)	612089 (14328-1235652) p 4,5	31027 (10100-695308)	19248 (3870-63210) p 2	32560 (454-86548) p 2
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
ВН (кров), коп/мл	355848 (260886-456321)	670260 (68108-1230099) p 5	110687 (48744-1731703)	178958 (14313-629621)	158521 (39027-340059) 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
CD4+, клітин/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					

Про накопичення ВІЛ РНК у лікворі свідчить вірогідний коефіцієнт кореляції помірної сили між вмістом ВІЛ РНК в плазмі крові і СМР – $r_s=0,45$; $p<0,01$ (рис. 6.1).

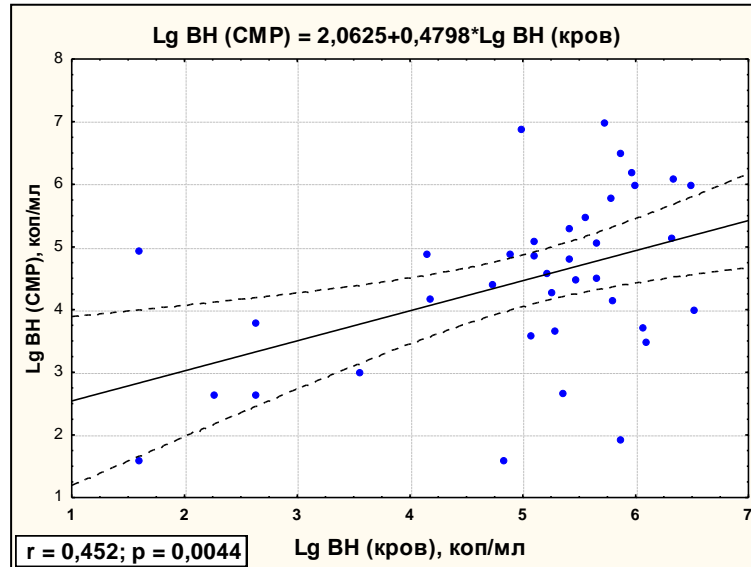


Рисунок 6.1 – Залежність вірусного навантаження (ВН) ВІЛ РНК у СМР від його рівня у плазмі крові пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС

З метою прогнозування наслідків ураження ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів проведений ROC-аналіз, за результатами якого встановлено, що високий ризик несприятливого перебігу захворювання прогнозується при підвищенні ВН ВІЛ РНК у СМР до 5,1 Lg коп/мл або 125000 коп/мл і вище – площа під ROC-кривою $AUC=0,686 \pm 0,076$ ($p=0,031$), що забезпечує чутливість тесту 52,6 %, специфічність – 79,3 %, точність (безпомилковість) прогнозу – 68,8 % (рис. 6.2А). При досягненні такого ж рівня ВІЛ РНК у плазмі крові (вище 5,1 Lg коп/мл) високий ризик летального наслідку прогнозується з точністю 65,8 %, чутливістю – 85,7 %, специфічністю – 54,2 % (рис. 6.2Б).

Отже, шанси летального наслідку при значеннях вірусного навантаження ВІЛ РНК понад 5,1 Lg коп/мл у СМР зростають в 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.

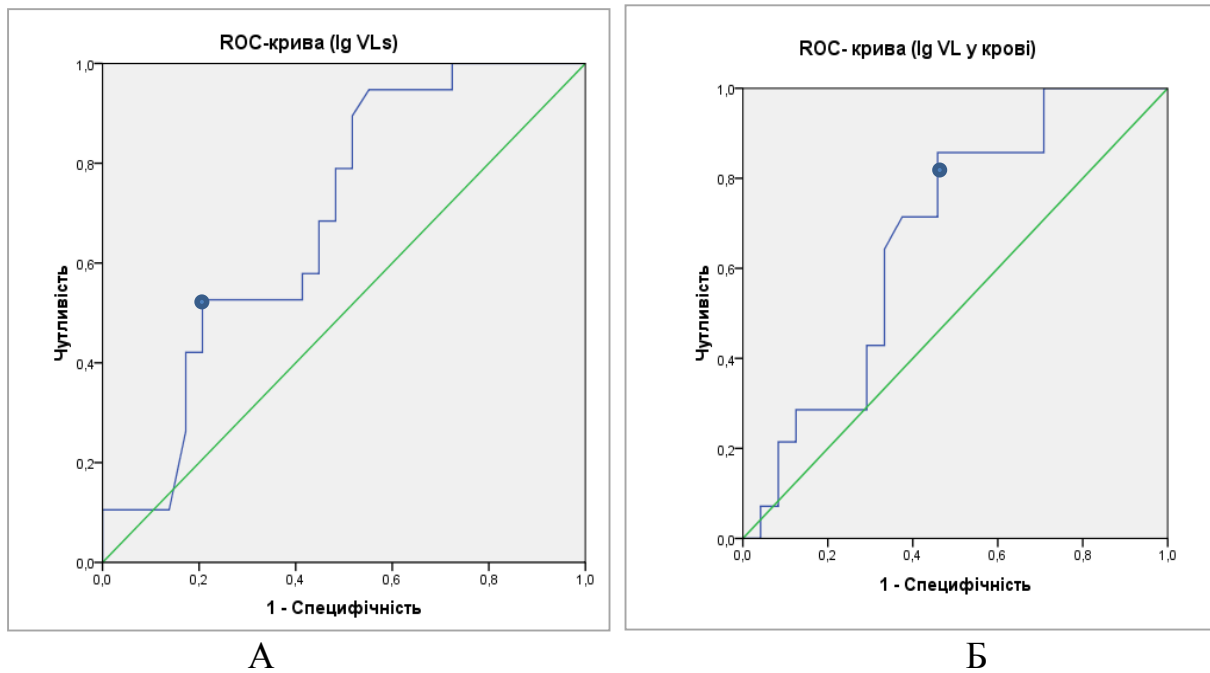


Рисунок 6.2 – ROC-криві оцінки дискримінаційної значимості рівнів вірусного навантаження ВІЛ РНК у СМР (А) і плазмі крові (Б) для прогнозування несприятливого перебігу ВІЛ-асоційованої інфекції ЦНС

Аналізуючи окремо вірусне навантаження ВІЛ РНК у СМР при різних нозологічних формах, визначено, що при туберкульозі ЦНС цей показник вищий (медіана Lg ВН - 5,79 (4,16-6,09) коп/мл), ніж в інших групах (табл. 6.5, рис. 6.3). Так, статистично значима відмінність встановлена з групами пацієнтів, хворих на неуточнені вірусні енцефаліти (4,51 (2,66-4,94) коп/мл; $p=0,050$ U) та енцефаліти, зумовлені ЕВВ, ВПГ, ЦМВ (4,28 (3,59-4,8) коп/мл; $p=0,048$ U). Також виявлена тенденція до більш високого рівня вірусного навантаження в СМР при туберкульозі, ніж при церебральному токсоплазмозі та грибкових ураженнях ЦНС. Слід відзначити, що такі тенденції можуть бути обумовлені, як особливостями саме туберкульозної інфекції ЦНС, так і тяжкістю стану пацієнтів з церебральним туберкульозом.

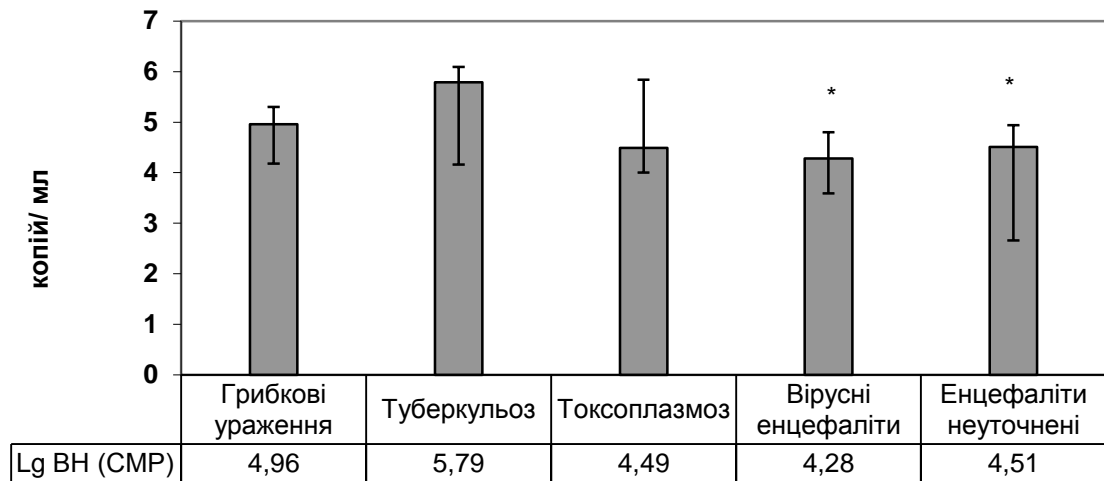


Рисунок 6.3 – Середні рівні ВІЛ РНК у СМР (медіана) у хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС залежно від етіології неврологічного захворювання

Примітки: указано Me (IQR) Lg ВН коп/мл;

* – $p < 0,05$ порівняно з групою пацієнтів з церебральним туберкульозом.

За результатами багатофакторного дисперсійного аналізу ANOVA було встановлено, що високий рівень вірусного навантаження ВІЛ РНК у СМР на 8,1 % (К) пов'язаний з важким перебігом захворювання ($p = 0,042$ за F-критерієм Фішера), в той час як вплив етіологічного фактору ураження ЦНС на зміни показника становить 3,9 % ($p = 0,155$ F).

Щодо інших нозологічних форм ураження ЦНС (грибкові ураження, токсоплазмоз ЦНС, енцефаліти, зумовлені ЕБВ, ВПГ, ЦМВ, і неуточнені енцефаліти), то результати дослідження показують, що при більшій кількості спостережень в означених групах, відмінності показників вірусного навантаження ВІЛ РНК можуть досягти критичного рівня статистичної значимості ($p < 0,05$) для диференційної діагностики даних нозологічних форм.

Таким чином, аналіз рівня ВІЛ РНК в СМР та плазмі крові пацієнтів із ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС показав важливу маркерну роль цього показника для визначення ризику летального наслідку захворювання та також його можливе значення при комплексному використанні з іншими маркерами

для прогнозування розвитку туберкульозу нервової системи та диференційної діагностики інфекційних уражень головного мозку.

6.3 Клініко-діагностичне значення визначення основного білка мієліну у спинномозковій рідині пацієнтів з неврологічними захворюваннями

Основний білок мієліну (ОБМ) є незамінним білком в структурі мієлінізованих аксонів та, відповідно, може бути важливим прогностичним маркером руйнування мієліну та ураження нервової системи [144, 418, 420]. Докладний аналіз показників ОБМ проведений у 48 хворих з ВІЛ-інфекцією та наявністю різних захворювань ЦНС. Враховуючи неможливість забору матеріалу СМР від здорових осіб, порівняння проводили з групою з 7 ВІЛ-негативних осіб, реконвалесцентів після менінгітів за умов санації ліквора, віком від 25 до 46 років, середній вік – 36 (31 – 43) років.

Встановлено, що концентрація ОБМ у СМР хворих з ВІЛ-асоційованими неврологічними захворюваннями в 3,2 рази (медіана 1,90 (1,10-4,35 нг/мл) перевищувала середній показник групи порівняння (0,60 (0,24-0,70 нг/мл) з $p < 0,001$ (рис. 6.4). Визначено суттєві розбіжності між вмістом ОБМ у СМР залежно від наслідку хвороби – медіана показника у пацієнтів, які мали надважкий перебіг захворювання та, 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). Наявність прямого достовірного взаємозв'язку між вмістом ОБМ в СМР і летальністю підтверджує і позитивний коефіцієнт кореляції помірної сили – $r_s = +0,54$; $p < 0,001$.

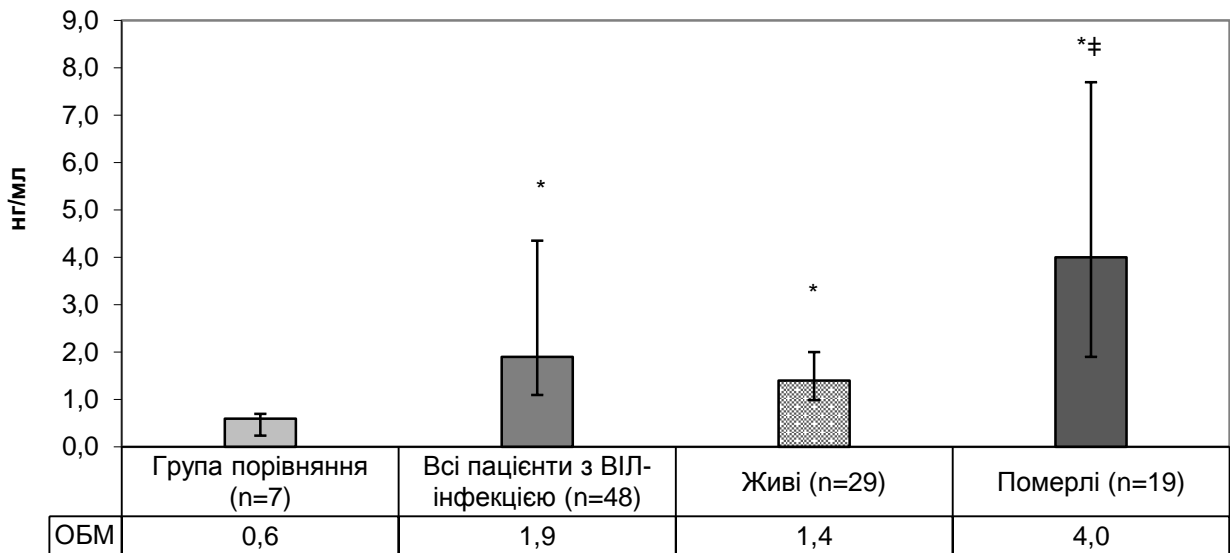


Рисунок 6.4 – Середні рівні ОБМ у СМР (Me (IQR)) у хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС залежно від наслідку хвороби
Примітки: указано Me (IQR); * – $p < 0,001$ відносно групи порівняння;
‡ – $p < 0,01$ відносно ВІЛ-позитивних пацієнтів, які вижили.

Як видно з даних, наведених на рис. 6.4, основний білок мієліну у СМР хворих всіх груп, виділених за етіологією ураження ЦНС, вірогідно перевищував показник групи порівняння – 0,60 (0,24-0,70 нг/мл) з $p < 0,01$.

Найбільший вміст цього білку спостерігався у пацієнтів з грибковими ураженнями ЦНС (6,6 (1,9-7,8) нг/мл), що можна пояснити наявністю ко-інфекції ЦНС у більшості пацієнтів цієї групи, та найтяжким перебігом захворювання з летальністю 4 з 6 хворих (66,7 %) (табл. 6.6). Зв'язок підвищення ОБМ з важкістю перебігу захворювання доведений вище.

Таблиця 6.6 – Середні рівні основного білка мієліну у пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС різної етіології

Показник	Статистична характеристика	Захворювання ЦНС				
		1 - грибкові ураження (n=6)	2 - туберкульоз (n=15)	3 - токсоплазмоз (n=7)	4 - вірусні енцефаліти (EBV, HSV, CMV) (n=11)	5 - енцефаліти неуточнені (n=9)
ОБМ, нг/мл	Me	6,6	1,7	3,6	1,5	0,99
	IQR	(1,9 - 7,8)	(1,1 - 2,9)	(2,0 - 4,5)	(1,2 - 5,0)	(0,9 - 1,1)
	p між групами	p 2,4,5	p 1,3,5	p 2,5	p 1,5	p 1,2,3,4

Примітка. p 1,2,3,4,5 – $p < 0,05$ між відповідними групами

У пацієнтів з токсоплазмозом ЦНС також визначений високий рівень ОБМ (3,6 (2,0-4,5) нг/мл), що, зважаючи на невелику кількість спостережень, потребує поглибленого дослідження та може бути пов'язаним з важкими моторними порушеннями у пацієнтів цієї групи. Найменший показник ОБМ спостерігався в групі пацієнтів з неуточненими енцефалітами (0,99 (0,9-1,1) нг/мл), що відповідало покращенню стану більшості хворих даної групи.

Таким чином, при більшій кількості спостережень, рівень ОБМ у СМР може мати діагностичну цінність для розмежування різних нозологічних форм захворювань ЦНС, схожих за клінічною картиною.

Виявлено зворотну кореляцію між вмістом ОБМ у 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 – $r_s = +0,29$; $p < 0,05$ (рис. 6.5).

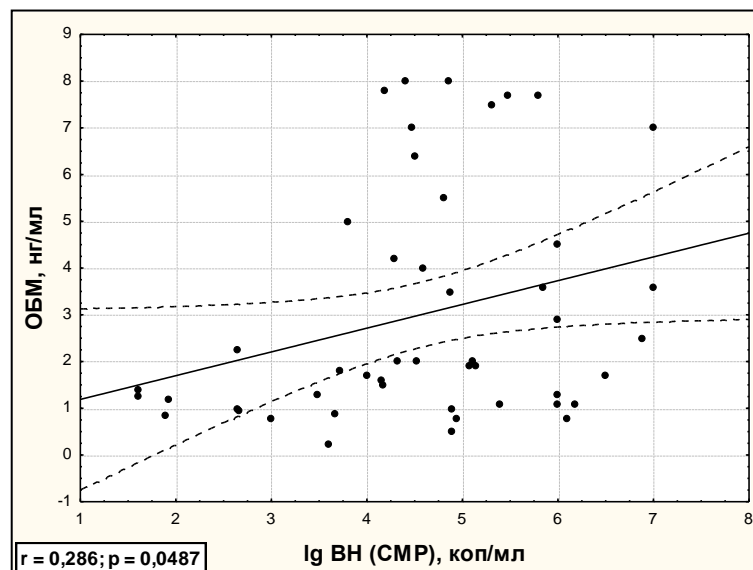


Рисунок 6.5 – Взаємозв'язок між концентрацією основного білка мієліну і вірусним навантаженням ВІЛ РНК у СМР у пацієнтів з ВІЛ

Отже, підвищення рівня ОБМ було пов'язане з пізнім визначенням ВІЛ-статусу та високим рівнем вірусного навантаження у СМР, що обумовило тяжкість захворювання та, відповідно, його летальний наслідок.

Таким чином, результати дослідження свідчать, що рівень основного білку мієліну в спинномозковій рідині може бути важливим діагностичним та прогностичним маркером уражень головного мозку у ВІЛ інфікованих пацієнтів. Підвищення концентрації ОБМ в СМР у всіх пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС, незалежно від етіології, може бути результатом нейродегенеративних процесів, що відбуваються, як за рахунок запалення, викликаного опортуністичними інфекціями, так і самостійного впливу ВІЛ на розвиток нейропатології.

Враховуючи отримані дані, доцільним уявляється визначення також рівня β 2-мікроглобуліну в крові та СМР, як важливого маркеру запалення та імунної активації для кращого розуміння нейропатогенезу ВІЛ.

6.4. Клініко-діагностичне значення визначення кількісного вмісту β 2-мікроглобуліну в сироватці крові та СМР хворих з ВІЛ-асоційованими ураженнями мозку

6.4.1 Зв'язок β 2-мікроглобуліну зі змінами імунологічних та гематологічних показників при прогресуванні ВІЛ-інфекції

Дані існуючих досліджень вказують що такі зміни периферійної крові у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, як анемія, лейкопенія та тромбоцитопенія, в більшості випадків асоціюються з прогресуванням ВІЛ-інфекції [34, 141, 388]. Водночас, маркером імунної активації та прогресування ВІЛ вважається β 2-мікроглобулін [241, 244, 416], кількісні зміни якого можуть бути пов'язані, як з імунологічними показниками так і з основними гематологічними показниками пацієнтів з ВІЛ.

Для розуміння ролі β 2-МГ в розвитку ВІЛ-інфекції первинно було проведено дослідження рівня цього білка у сироватці крові 135 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією віком від 20 до 56 років. Усі хворі були розподілені на 3 групи, залежно від клінічної стадії ВІЛ. Пацієнти з першою та другою клінічною стадією ВІЛ (n=30) склали 1-у групу дослідження, з третьою клінічною стадією

(n=28) – 2-у групу, з четвертою клінічною стадією ВІЛ-інфекції (n=77) – 3-ю групу. Групу порівняння склали 20 донорів (12 чоловіків і 8 жінок), віком від 25 до 46 років.

Узагальнені результати досліджень основних лабораторних показників у групах пацієнтів з різною клінічною стадією ВІЛ-інфекції наведені у табл. 6.7.

Як видно з таблиці 6.7, при попарному порівнянні лабораторних показників виявлено статистично значиму відмінність між маркерами імунного статусу та показниками гемограми у пацієнтів з різними клінічними стадіями ВІЛ-інфекції, з найбільшими відхиленнями показників при четвертій стадії захворювання. При порівнянні 1-ї (1-2 клінічні стадії ВІЛ) та 2-ї (3 клінічна стадія ВІЛ) груп суттєву різницю відзначено лише в середніх рівнях відносної (%) і абсолютної кількості CD4+ Т-лімфоцитів (ТЛХ), які при 3 стадії були достовірно менше на 16,7 % ($p<0,05$) і 23,9 % ($p<0,001$), відповідно.

Таблиця 6.7 – Середні рівні основних лабораторних показників у пацієнтів з різними клінічними стадіями ВІЛ-інфекції ($M\pm m$ або Me (IQR))

Показник	1 група – 1-2 клінічні стадії ВІЛ (n=30)	2 група – 3 клінічна стадія ВІЛ (n=28)	3 група – 4 клінічна стадія ВІЛ (n=77)	Відмінності між групами
Гемоглобін, г/л	128,9±2,8	126,1±3,6	122,4±2,7	$p_{1-2}=1,0$; $p_{1-3}=0,470$; $p_{2-3}=1,0$
Лейкоцити, Г/л	5,21±0,25	5,05±0,29	4,48±0,20	$p_{1-2}=1,0$; $p_{1-3}=0,128$; $p_{2-3}=0,340$
Тромбоцити, Г/л	223,5±8,3	229,5±12,8	190,9±7,6	$p_{1-2}=1,0$; $p_{1-3}=0,050$; $p_{2-3}=0,017$
ШОЕ, мм/год.	7,0 (5 - 12)	11,0 (4 - 19)	22,0 (7 - 40)	* $p_{1-2}=0,130$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}=0,009$
CD3+ТЛ (ТЛ), %	79,0 (74 - 83)	78,0 (74 - 82)	73,0 (52 - 81)	* $p_{1-2}=0,744$; $p_{1-3}=0,014$; $p_{2-3}=0,025$
CD3+ТЛ, клітин/мкл	1224 (987-1554)	1156 (997 - 1314)	745 (383 - 1133)	* $p_{1-2}=0,325$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$
CD4+ ТЛ (ТЛХ), %	24,0 (21,1-35,0)	20,0 (16,5 - 26,5)	9,5 (5 - 16)	* $p_{1-2}=0,022$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$
CD4+ТЛ, кл/мкл	433,0 (342 - 571)	329,5 (255,5 - 393,5)	90 (43 - 194)	* $p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$
Лімфоцити, кл/мкл	1737,1±122,6	1579,8±88,3	1089,7±74,4	$p_{1-2}=0,925$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$
ВІЛ РНК (ВН), коп/мл	1362 (75 - 12248)	3089 (60 - 44676)	54954 (178 - 260454)	* $p_{1-2}=0,916$; $p_{1-3}=0,083$; $p_{2-3}=0,084$
Lg ВН, коп/мл	3,02 (1,88 - 4,09)	3,49 (1,78 - 4,65)	4,74 (2,25 - 5,42)	* $p_{1-2}=0,587$; $p_{1-3}=0,006$; $p_{2-3}=0,021$
Примітка. p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – рівень значимості відмінностей середніх показників у відповідних групах за критеріями Бонфероні або Дункана (*)				

Порівняльний аналіз даних пацієнтів 3-ї групи (з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції) з 1-ю і 2-ю групами (1-2 та 3 клінічні стадії) довів суттєві відмінності більшості досліджуваних показників (табл. 6.7). Так, середня кількість тромбоцитів у пацієнтів 3-ї групи була зниженою в 1,2 рази ($p < 0,05$), а показник ШОЕ – збільшеним в 3,1 ($p < 0,001$) і 2 рази ($p < 0,01$), ніж у пацієнтів з 1-ї і 2-ї групи, відповідно. Відносна та абсолютна кількість CD4+ ТЛ у пацієнтів 3-ї групи, з 4 стадією ВІЛ-інфекції була у 2,5 і 4,8 рази меншою за відповідні показники у пацієнтів 1-ї групи ($p < 0,001$), і у 2,1 та 3,7 рази меншою, ніж у пацієнтів 2-ї групи ($p < 0,001$). Водночас, нами не виявлено суттєвих розбіжностей між показниками вмісту гемоглобіну та лейкоцитів у пацієнтів з різними клінічними стадіями ВІЛ.

Суттєві відмінності між групами 1-2 і 3, (1-3 і 4 клінічні стадії ВІЛ-інфекції) також відзначені відносно середніх показників загальної кількості лімфоцитів і ТЛ ($p < 0,001$ при усіх порівняннях з 3-ю групою). Середній показник вірусного навантаження РНК у хворих 3-ї групи (Lg ВН – 4,74 коп/мл) перевищував показники в інших групах більше, ніж на порядок – 3,02 коп/мл в 1-й групі ($p < 0,01$) і 3,49 коп/мл в 2-й групі ($p < 0,05$).

Дослідження $\beta 2$ -МГ у групах пацієнтів з різними клінічними стадіями ВІЛ-інфекції виявило значне перевищення відповідного показника у здорових осіб (у 8-9,5 рази; $p < 0,001$) та стійку тенденцію до збільшення рівню $\beta 2$ -МГ по мірі прогресування захворювання – від 8,0 (6,3-9,0) мкг/мл при 1-2 стадії (1-а група) до 8,75 (7,1-9,5) мкг/мл при 3 стадії (2-а група) ($p < 0,05$) і 9,5 (8,5-10,8) мкг/мл при 4 клінічній стадії ВІЛ (3-я група дослідження) ($p < 0,001$ і $p < 0,05$ порівняно з попередніми групами) (табл. 6.8).

Таблиця 6.8 – Результати дослідження рівня бета-2-мікроглобуліну у сироватці крові пацієнтів з різними клінічними стадіями ВІЛ-інфекції

Статистичний показник	Здорові люди	ВІЛ-інфіковані		
	контрольна група (n=20)	1-а група (n=30)	2-а група (n=28)	3-я група (n=77)
Мінімум – максимум, мкг/мл	0,1 - 1,2	2,5 - 11,0	4,8 - 12,5	3,0 - 13,5
Me (IQR), мкг/мл	1,0 (0,8 - 1,1)	8,0 (6,3 - 9,0)	8,75 (7,1 - 9,5)	9,5 (8,45 - 10,8)
Відмінності між групами	p<0,001 з групами 1, 2, 3	p ₁₋₂ =0,045; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,015		
Примітка. p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ – рівень значимості відмінностей середніх показників у відповідних групах за критерієм Дункана				

За результатами кореляційного аналізу у пацієнтів 1-ї та 2-ї групи з 1-3 клінічними стадіями ВІЛ-інфекції не виявлено достовірних зв'язків між рівнем β2-МГ та імунологічними і гематологічними показниками. Водночас, при 4 клінічній стадії ВІЛ-інфекції (3-я група) рівень цього білка прямо корелював з ШОЕ (rs= +0,42; p<0,001) та показником ВН РНК ВІЛ (rs= +0,23; p<0,05). Зростання рівня β2-МГ було пов'язане зі зниженням абсолютної кількості ТЛ (rs = -0,40; p<0,01) і CD4+ ТЛ (rs= -0,39; p<0,01), загального числа лімфоцитів (rs = -0,43; p<0,001) і відносної кількості CD4+ ТЛ у сироватці крові (rs= -0,36; p<0,01).

Таким чином, наведені дані свідчать про значну роль β2-мікроглобуліну в патогенезі ВІЛ-інфекції. Особливо суттєвою визначена роль даного показника при прогресуванні хвороби та розвитку четвертої клінічної стадії ВІЛ-інфекції (СНІД). Достовірні прямі кореляційні зв'язки рівню β2-мікроглобуліну з показниками вірусного навантаження і ШОЕ та зворотні зв'язки з ключовими імунологічними та гематологічними показниками дозволяють вважати цей білок маркером прогресування хвороби та використовувати його як доступний додатковий критерій прогнозування перебігу хвороби.

6.4.2 Аналіз вмісту $\beta 2$ -мікроглобуліну в сироватці крові хворих 4 клінічної стадії ВІЛ-інфекції залежно від наявності та відсутності ВІЛ-асоційованих уражень головного мозку

Порівняльний аналіз даних пацієнтів з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції з відсутністю (1-а група, n=38) та наявністю (2-а група, n=39) ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань довів суттєві відмінності всіх досліджуваних лабораторних показників (табл. 6.9).

Таблиця 6.9 – Середні рівні основних лабораторних показників у пацієнтів з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції (M \pm m або Me (IQR))

Показник	1-а група (n=38) без неврологічних захворювань	2-а група (n=39) з неврологічними захворюваннями	Відмінності між групами (p)
Гемоглобін, г/л	127,0 \pm 3,4	117,6 \pm 3,0	0,039
Лейкоцити, Г/л	5,07 \pm 0,27	3,88 \pm 0,27	0,002
Тромбоцити, Г/л	204,7 \pm 9,5	175,1 \pm 11,6	0,050
ШОЕ, мм/год.	12 (6 - 25)	32 (20 - 50)	<0,001*
CD3+ТЛ (ТЛ), %	76 (69 - 83)	48 (16 - 76)	0,002*
CD3+ТЛ (ТЛ), клітин/мкл	899 (642 - 1189)	454 (218 - 749)	0,002*
CD4+ ТЛ (ТЛХ), %	13,5 (8 - 19)	7 (3 - 12)	<0,001*
CD4+ТЛ (ТЛХ), кл/мкл	157,5 (102 - 217)	53 (24 - 79)	<0,001*
Лімфоцити, кл/мкл	1223,5 (989 - 1543)	632 (382 - 1152)	<0,001*
ВІЛ РНК (ВН), коп/мл	8190,5 (40 - 158207)	105395 (14313 - 728432)	0,004*
Lg ВН, коп/мл	3,90 (1,6 - 5,2)	5,02 (4,16 - 5,86)	0,004*
Примітка. p – рівень значимості відмінностей середніх показників у відповідних групах за критеріями Стьюдента або Манна-Уїтні (*)			

Так, серед тих, хто мав неврологічні захворювання, переважала лейкопенія (середній показник (3,88 \pm 0,27) Г/л проти (5,07 \pm 0,27) Г/л; p<0,01), середня кількість тромбоцитів була зниженою в 1,2 рази (p<0,05), а показник ШОЕ – збільшеним в 2,7 рази (p<0,001), ніж у пацієнтів 4 клінічної стадії ВІЛ без неврологічних захворювань. Відносна та абсолютна кількість CD4+ ТЛ (ТЛХ) у пацієнтів 2-ї групи була у 1,9 і 3 рази меншою за відповідні показники у пацієнтів

1-ї групи ($p < 0,001$). Суттєві відмінності між групами також відзначено відносно показників загальної кількості лімфоцитів ($p < 0,001$) і ТЛ ($p < 0,01$). Середній показник вірусного навантаження РНК у хворих з 4 клінічною стадією ВІЛ і неврологічними захворюваннями (Lg ВН – 5,02 коп/мл) перевищував показники в групі без таких захворювань більше, ніж на порядок – 3,90 коп/мл ($p < 0,01$).

Дослідження маркеру імунної активації $\beta 2$ -МГ виявило стійку тенденцію до збільшення рівнів цього білка у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією порівняно зі здоровими особами (у 9-10 рази; $p < 0,001$) та за наявності неврологічних захворювань ($p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою) (табл. 6.10).

Таблиця 6.10 – Результати дослідження рівня $\beta 2$ -мікроглобуліну у сироватці крові пацієнтів з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції

Статистичний показник	Донори	ВІЛ-інфіковані з 4 клінічною стадією	
	Група порівняння (n=20)	1-а група (n=38) без неврологічних захворювань	2-а група (n=39) з неврологічними захворюваннями
Мінімум – максимум, нг/мл	0,1 - 1,2	6 - 13,5	3 – 13
Me (IQR), мкг/мл	1,0 (0,8 - 1,1)	9 (8,2 - 9,5)	10,1 (9,0 – 11,0)
Відмінності між групами	$p < 0,001$ з групами 1, 2	$p_{1-2} = 0,015$	
Примітки: p - рівень значимості відмінностей середніх показників порівняно з контролем за критерієм Даннетта; p_{1-2} – між групами 1 і 2 за критерієм Манна-Уїтні			

За результатами кореляційного аналізу у пацієнтів з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції, незалежно від наявності неврологічних захворювань, виявлено достовірні зв'язки між рівнем $\beta 2$ -МГ та імунологічними і гематологічними показниками (табл. 6.11). Причому виявлені кореляції були виразнішими у пацієнтів з ВІЛ асоційованими захворюваннями ЦНС.

Таблиця 6.11 – Коефіцієнти кореляції Спирмена (r_s) між рівнем сироваткового $\beta 2$ -МГ та імунологічними і гематологічними показниками у пацієнтів з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції

Показник	1-а група (n=38) без неврологічних захворювань	2-а група (n=39) з неврологічними захворюваннями	В цілому (n=77)
ШОЕ, мм/год.	0,29	0,33*	0,42***
CD3+ТЛ, клітин/мкл	-0,17	-0,56***	-0,40***
CD4+ ТЛ (ТЛХ), %	-0,13	-0,32*	-0,36**
CD4+ТЛ, клітин/мкл	-0,16	-0,27	-0,39***
Лімфоцити, клітин/мкл	-0,25	-0,52***	-0,43***
ВІЛ РНК (ВН), коп/мл	0,18	0,12	0,23*
Примітки: * – рівень значимості коефіцієнта кореляції $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$			

Таким чином, у пацієнтів з ВІЛ-асоційованими неврологічними захворюваннями, визначені суттєві відмінності всіх основних показників гематологічного та імунологічного профілю у порівнянні з групою пацієнтів, які не мали захворювань нервової системи. При зростанні рівня імуносупресії та збільшенні кількості РНК ВІЛ в крові підвищується рівень $\beta 2$ -МГ, який може бути використаний в якості предиктора прогресування ВІЛ-інфекції.

Підвищення вмісту $\beta 2$ -мікроглобуліну відбувається паралельно зі зростанням ШОЕ і зменшенням кількості тромбоцитів та відповідає розвитку імуносупресії. Комплексне використання означених показників може бути основою предикторної моделі для визначення прогресування ВІЛ в періоді між імунологічними дослідженнями.

6.4.3 Рівень $\beta 2$ -мікроглобуліну у сироватці крові та лікворі хворих залежно від перебігу та етіології ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС

Проведено дослідження рівня $\beta 2$ -МГ у СМР та сироватці крові у 48 пацієнтів АРТ-наївних пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС, середній вік яких склав – $(38,8 \pm 1,08)$ років, жінок було 23 (47,9 %), чоловіків –

25 (52,1 %), 19 (39,6 %) хворих з важким перебігом захворювання померли внаслідок захворювання ЦНС. Основні демографічні, епідеміологічні і лабораторні характеристики групи дослідження представлені у табл. 6.1 - 6.3.

Встановлено, що рівень β 2-МГ в крові і СМР у всіх ВІЛ-інфікованих хворих суттєво перевищував референсні показники (1,9 мкг/мл для крові і 1,5 мкг/мл у СМР) [95] з $p < 0,001$ і майже не залежав від перебігу хвороби (табл. 6.12).

Таблиця 6.12 – Рівень β 2-мікроглобуліну у сироватці крові та СМР хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС залежно від наслідку хвороби, Ме (IQR)

Показник	Всі пацієнти n=48	Пацієнти, які вижили (n=29)	Пацієнти, які померли (n=19)	Відмінність між групами (p)
β 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)
β 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)

Медіана β 2-МГ у СМР хворих в період розвитку неврологічних захворювань склала 8,3 (7,0-9,0) мкг/мл, з них у пацієнтів, які померли – 8,5 (7,0-9,5) мкг/мл, у осіб, виписаних з покращенням стану після лікування – 8,2 (7,0-8,5) мкг/мл ($p=0,358$ за U-критерієм). В групі порівняння (реконвалесценти після менінгітів) показник β 2-МГ у СМР не виходив за межі референсної норми (1,5 мкг/мл) у 5 з 7 пацієнтів (71,4 %) і в середньому був вірогідно нижчим порівняно з пацієнтами з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС – 1,0 (0,8-3,0) мкг/мл проти 8,3 (7,0 - 9,0) мкг/мл ($p < 0,001$).

За результатами аналізу показників β 2-МГ у хворих з ВІЛ-інфекцією та наявністю різних захворювань ЦНС встановлено, що вміст β 2-МГ у крові хворих всіх виділених груп суттєво перевищував показник групи порівняння (медіана 1,0 (0,8-1,2 мкг/мл) з $p < 0,01$ і $p < 0,001$ (рис. 6.6). При цьому максимальні рівні показника відзначались в групі пацієнтів з енцефалітами неуточненої етіології –

11,0 (10,4-11,0) мкг/мл і з церебральним туберкульозом – 10,0 (8,4-11,0) мкг/мл, а мінімальні – при ураженні ЦНС токсоплазмозом – 8,3 (5,0-8,5) мкг/мл і ЕБВ, ВПГ, ЦМВ – 8,4 (8,0-10,0) мкг/мл (табл. 6.13).

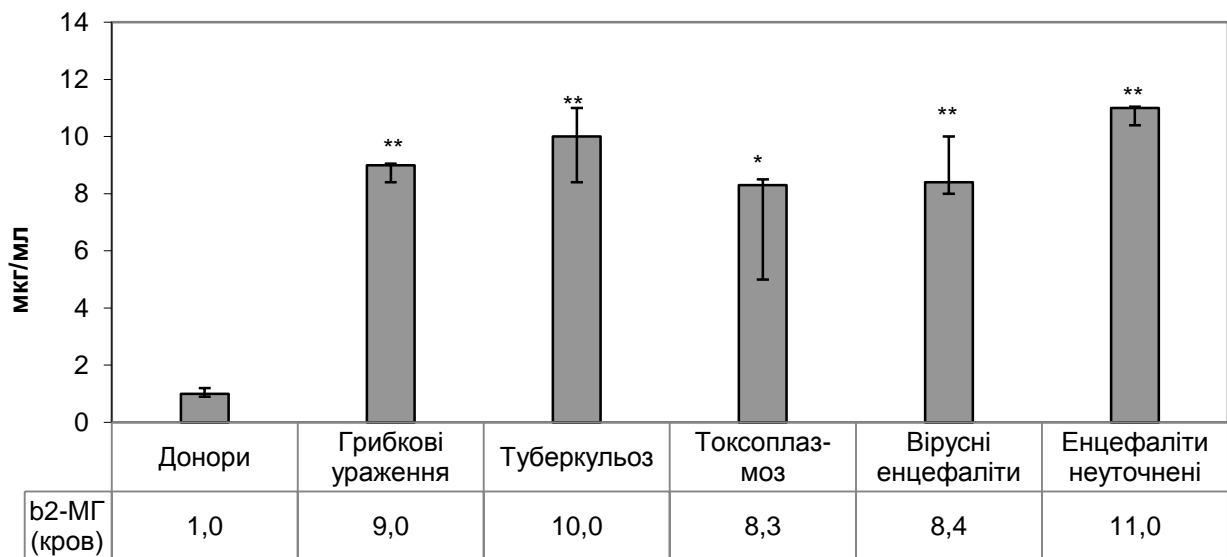


Рисунок 6.6 – Порівняння середніх рівнів β2-МГ у крові пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС і здорових осіб

Примітки: указано Me (IQR); * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$ порівняно з групою донорів

Середній рівень β2-МГ у СМР був найвищим у пацієнтів з грибковими ураженнями ЦНС (медіана 8,75 (8,0-10,2) мкг/мл) і туберкульозом (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 (табл. 6.13).

Таблиця 6.13 – Рівень β2-мікроглобуліну у сироватці крові та СМР хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС залежно від етіології неврологічного захворювання, Me (IQR)

Показник	Захворювання ЦНС				
	1 - грибкові ураження (n=6)	2 - туберкульоз (n=15)	3 -токсоплазмоз (n=7)	4 - вірусні енцефаліти (EBV, HSV, CMV) (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 - 11,0) p 1,3,4

Примітка. p 1,2,3,4,5 – $p < 0,05$ між відповідними групами

Щодо інших нозологічних форм ураження ЦНС (грибкові ураження, токсоплазмоз ЦНС, вірусні і неуточнені енцефаліти), то результати дослідження показують, що при більшій кількості спостережень в означених групах, відмінності показників $\beta 2$ -МГ можуть досягти критичного рівня статистичної значимості ($p < 0,05$) для диференційної діагностики даних нозологічних форм.

За результатами кореляційного аналізу встановлено, що зміни $\beta 2$ -МГ у СМР хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС мали прямий зв'язок із вірусним навантаженням РНК ВІЛ у СМР – $r = 0,38$; $p < 0,01$ (рис. 6.7), а також з концентрацією означеного біомаркери в крові – $r_s = 0,44$; $p < 0,01$ (рис. 6.8).

Побудоване рівняння лінійної регресії:

$$\beta 2\text{-МГ (СМР)} = 2,298 + 0,5786 * \beta 2\text{-МГ (кров)} \quad (6.1)$$

є адекватним вихідним даним з $p = 0,002$ (за F-критерієм Фішера) і дозволяє розраховувати середнє значення концентрації $\beta 2$ -МГ у лікворі за конкретними значеннями показника $\beta 2$ -МГ у крові пацієнта, що є більш доступним і важливим у випадках неможливості (з різних причин) проведення люмбальної пункції.

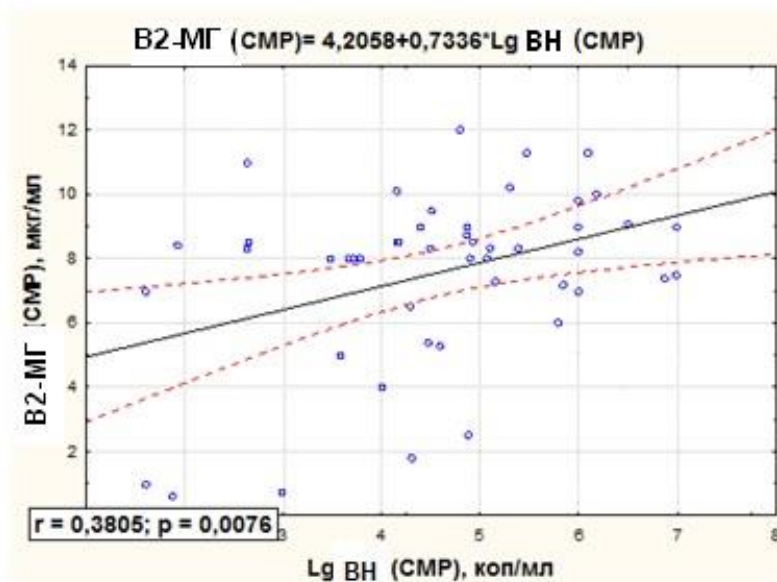


Рисунок 6.7 – Залежність концентрації $\beta 2$ -МГ у СМР від величини вірусного навантаження РНК ВІЛ у СМР ($Lg BH$) пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС

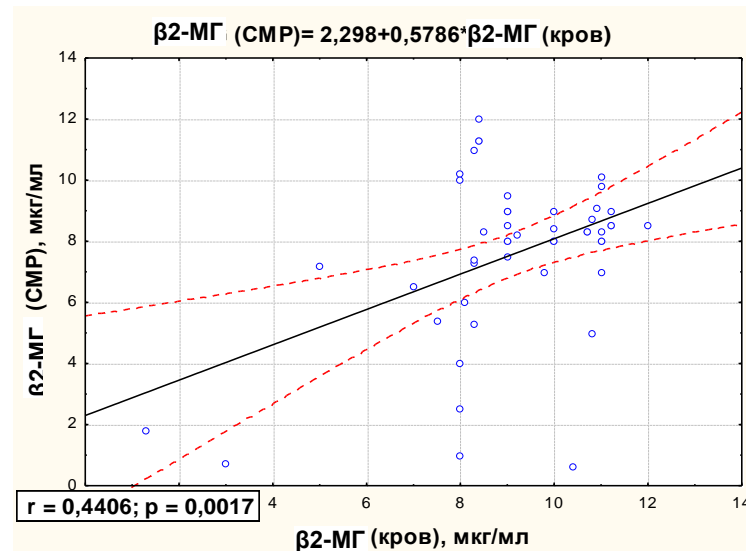


Рисунок 6.8 – Залежність концентрації $\beta 2\text{-МГ}$ у СМР від його рівня у крові пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС

Щодо кореляції показника $\beta 2\text{-МГ}$ з рівнем CD4^+ ТЛ, то достовірний зворотний зв'язок виявлений лише з концентрацією білка у СМР – $r = -0,28$; $p < 0,05$, в той час як взаємозалежності між сироватковими значеннями показників мали характер тенденції ($r = -0,14$; $p = 0,334$).

Таким чином, значне підвищення рівня $\beta 2\text{-МГ}$ в СМР відбувається у всіх пацієнтів з неврологічними захворюваннями та відповідає зниженню CD4^+ Т-лімфоцитів. Прямий зв'язок показника $\beta 2\text{-МГ}$ в СМР з ВІЛ в СМР свідчить про активацію продукції означеного протеїну під впливом дії ВІЛ та при подальших дослідженнях може мати інформативність для оцінювання ефективності лікування.

6.5 Клініко-діагностичне значення визначення інтерферону- γ в сироватці крові та СМР хворих з ВІЛ-асоційованими ураженнями мозку

Інтерферон - γ (ІФН- γ) вважається одним з головних цитокінів у нейропатогенезі ВІЛ-інфекції. Продукція ІФН- γ може бути пов'язаною, як з CD4^+ , так і з CD8^+ клітинними групами, що обумовлює його роль, як

біфункціонального цитокіну, з можливістю, як інгібуючої, так і стимулюючої дії на ВІЛ-1 [36, 272].

Враховуючи важливу роль інтерферону- γ при ВІЛ-інфекції та неврологічних захворюваннях, нами проведений докладний аналіз вмісту цього цитокіну у крові та СМР 48 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та захворюваннями ЦНС, обумовленими опортуністичними інфекціями та визначення імовірних зв'язків ІФН- γ з клінічними і лабораторними показниками. Для співставлення рівнів ІФН- γ у крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів з показниками норми за групу порівняння взято дані 20 донорів. Порівняння концентрації ІФН- γ у СМР у хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС проводилось з групою з 7 ВІЛ-негативних осіб – реконвалесцентів після менінгітів за умов санації ліквору.

Визначено суттєві розбіжності між рівнем ІФН- γ у СМР залежно від наслідку хвороби – медіана показника у пацієнтів, які померли від захворювання, втричі перевищувала таку у хворих, які вижили – 9,0 (6,0-12,0) пг/мл проти 3,0 (1,0-7,0) пг/мл, відповідно ($p=0,001$ за U-критерієм), тобто високий рівень ІФН- γ у лікворі прямо корелював з тяжкістю стану хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС та несприятливим прогнозом ($r_s=+0,48$; $p<0,001$). В групі порівняння (ВІЛ-негативні реконвалесценти після менінгітів) середній показник ІФН- γ у СМР був також втричі менше показника 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. Медіани показника дорівнювали 10,0 (6,0-22,0) пг/мл і 7,0 (3,0-15,0) пг/мл, відповідно при летальному і сприятливому наслідку хвороби ($p=0,277$ U) (табл. 6.14).

Таблиця 6.14 – Рівень інтерферону- γ у сироватці крові та СМР хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС залежно від наслідку хвороби, Ме (IQR)

Показник	Всі пацієнти n=48	Пацієнти, які вижили (n=29)	Пацієнти, які померли (n=19)	Відмінність між групами (p)
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)

За даними кореляційного аналізу встановлено прямі взаємозв'язки між вмістом ІФН- γ у СМР і вірусним навантаженням ВІЛ РНК, як у СМР ($r_s=0,50$; $p<0,001$) (рис. 6.9), 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 ($r_s=-0,29$; $p<0,05$).

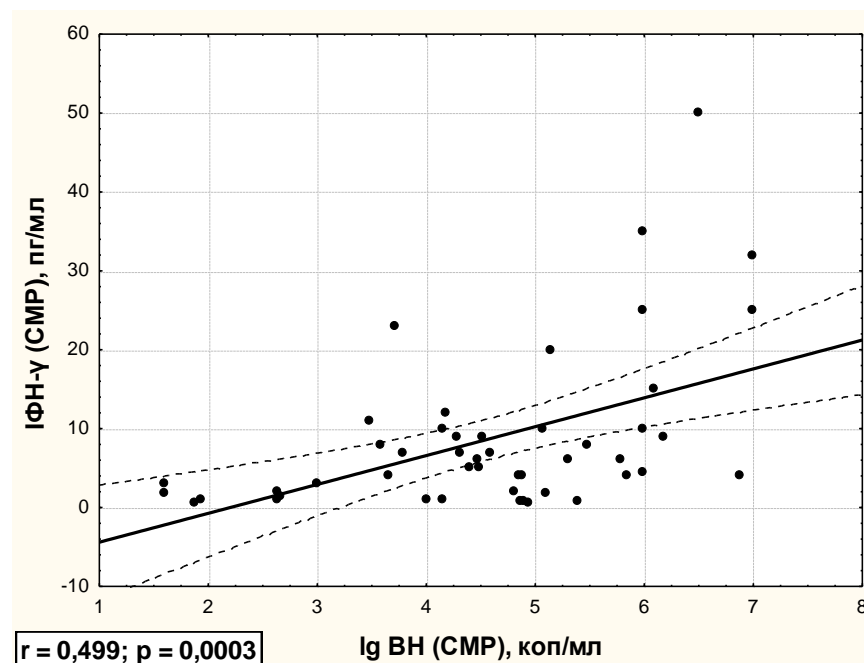


Рисунок 6.9 – Залежність рівню ІФН- γ у СМР від величини вірусного навантаження РНК ВІЛ у СМР (Lg VH) пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС

Як видно з таблиці 6.15, інтерферон- γ виявився інформативним біомаркером ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС.

Найбільш вираженим підвищення концентрації ІФН- γ у СМР спостерігалось у хворих на туберкульоз ЦНС (медіана 11,0 (5,0-25,0) пг/мл) і грибові ураження (9,0 (6,0-12,0) пг/мл). Ці показники вірогідно перевищували рівень інтерферону- γ при інших захворюваннях (церебральний токсоплазмоз, енцефаліти) з $p < 0,05$ (табл. 6.15).

Таблиця 6.15 – Середні рівні інтерферону- γ у пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС різної етіології, Ме (IQR)

Показник	Захворювання ЦНС				
	1 - грибові ураження (n=6)	2 - туберкульоз (n=15)	3 -токсоплазмоз (n=7)	4 - вірусні енцефаліти (EBV,HSV, CMV) (n=11)	5 - енцефаліти неуточнені (n=9)
ІФН- γ (СМР), пг/мл	9,0 (6,0 - 12,0) p 3,4,5	11,0 (5,0 - 25,0) 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 - 15,0) p 2	18,0 (6,0 - 39,0) p 1,3,5	7,0 (4,5 - 10,5) p 2	10,0 (3,0 - 21,0)	3,0 (1,8 - 14,0) p 2
Примітка. p 1,2,3,4,5 – $p < 0,05$ між відповідними групами					

Вміст ІФН- γ у крові хворих з ВІЛ-інфекцією 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 туберкульозному ураженні ЦНС – 18,0 (6,0-39,0) пг/мл (рис. 6.10).

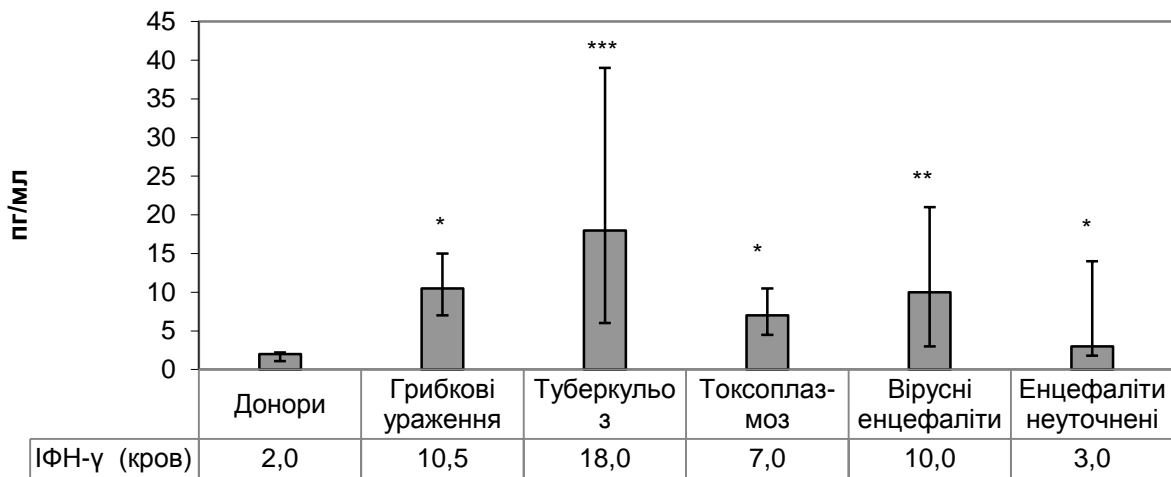


Рисунок 6.10 – Порівняння середніх рівнів ІФН-γ в крові хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС різної етіології і здорових осіб

Примітки: указано Me (IQR); * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ порівняно з групою донорів

Для уточнення ролі етіологічного чинника ураження ЦНС та тяжкості перебігу захворювання у підвищенні рівня ІФН-γ у крові і СМР був проведений багатofакторний дисперсійний аналіз (Main effects ANOVA).

Встановлено, що домінуючу роль у цих змінах 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 % ($p < 0,001$), в той час як окремих внесок тяжкості стану хворих в ті зміни менше 1,5 % ($p > 0,05$). Отримані результати дозволили розглядати рівень ІФН-γ у крові і СМР як інформативний маркер туберкульозного ураження ЦНС у ВІЛ-інфікованих хворих.

За результатами ROC-аналізу (рис. 6.11) 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 %.

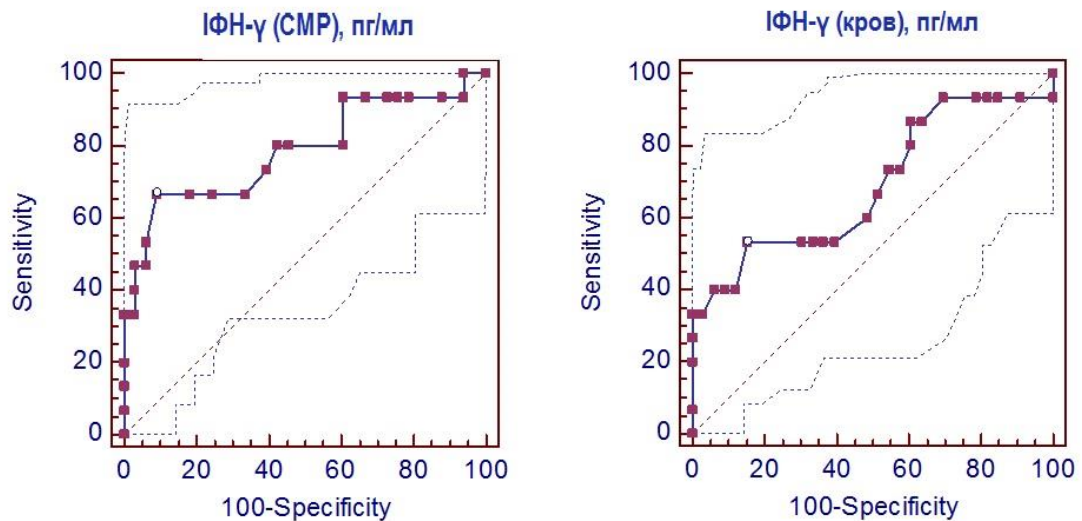


Рисунок 6.11 – ROC-криві для визначення оптимальних критеріїв прогнозування імовірності розвитку церебрального туберкульозу у пацієнтів з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції за показниками ІФН- γ у СМР і крові

Критерієм туберкульозного ураження ЦНС у хворих з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції може бути вміст інтерферону- γ у 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 %.

Щодо інших нозологічних форм ураження ЦНС (грибкові ураження, токсоплазмоз ЦНС, вірусні і неуточнені енцефаліти), то результати дослідження показують, що при більшій кількості спостережень в означених групах, відмінності рівня ІФН- γ можуть досягти критичного рівня статистичної значимості ($p<0,05$) для диференційної діагностики даних нозологічних форм.

Таким чином, дослідження рівня інтерферону- γ надає можливість визначати несприятливий перебіг захворювання ЦНС у ВІЛ-інфікованих та при досягненні рівня у спинномозковій рідині 9,5 пг/мл та вище може бути важливим критерієм для діагностики ураження ЦНС, викликаного *M. Tuberculosis*.

Резюме.

Результати дослідження показали, що у пацієнтів з ВІЛ-асоційованими неврологічними захворюваннями показники вірусного навантаження, основного

білку мієліну, $\beta 2$ -мікроглобуліну та інтерферону -гамма у спинномозковій рідині та в плазмі крові є важливими діагностичними та прогностичними маркерами. Визначено, що шанси летального наслідку при значеннях вірусного навантаження ВІЛ РНК понад 5,1 Lg коп/мл у СМР зростають в 4,26 рази (95 % СІ 1,15-15,73), у крові – в 7,09 рази (95% СІ 1,22-41,13). Більш високий рівень ВІЛ РНК в спинномозковій рідині визначений у пацієнтів з туберкульозним ураженням ЦНС, у порівнянні з неуточненими вірусними енцефалітами (найбільш імовірно пов'язані із ВІЛ) ($p=0,050$ U) і енцефалітами, зумовленими ЕБВ, ВПГ, ЦМВ ($p=0,048$ U).

Аналіз вмісту основного білка мієліну (ОБМ) в СМР при ВІЛ-асоційованих неврологічних захворюваннях показав значне підвищення його концентрації – в 3,2 рази (Me 1,90 (1,10-4,35 нг/мл) вище середнього показника групи порівняння (0,60 (0,24-0,70 нг/мл) з $p<0,001$. Встановлений зв'язок підвищення рівня ОБМ з пізнім визначенням ВІЛ-статусу та високим рівнем вірусного навантаження у СМР, що обумовило тяжкість захворювання та, відповідно, його летальний наслідок. Визначені суттєві розбіжності між вмістом ОБМ у СМР залежно від наслідку хвороби – медіана показника у померлих пацієнтів в 2,9 рази перевищувала аналогічний показник 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), що свідчить про значні деструктивні зміни у нервовій системі при важкому перебігу захворювання.

Дослідження $\beta 2$ -МГ виявило стійку тенденцію до збільшення рівню $\beta 2$ -МГ по мірі прогресування ВІЛ-інфекції – від 8,0 (6,3-9,0) мкг/мл при 1-2 стадії до 8,75 (7,1-9,5) мкг/мл при 3 стадії ($p<0,05$) і 9,0 (8,2-9,5) мкг/мл при 4 клінічній стадії ВІЛ ($p<0,001$ і $p<0,05$ порівняно з 1-2 та 3 стадією). При 4 клінічній стадії ВІЛ-інфекції рівень $\beta 2$ -МГ прямо корелював з ШОЕ ($r_s= +0,42$; $p<0,001$) та показником ВН РНК ВІЛ ($r_s= +0,23$; $p<0,05$). Аналіз кількісного вмісту $\beta 2$ -МГ у крові та СМР хворих з опортуністичними інфекціями ЦНС показав суттєве перевищення показника при всіх захворюваннях, що могло бути наслідком локального або дифузного запалення. За результатами кореляційного аналізу

встановлено, що зміни β 2-МГ у СМР хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС мали прямий зв'язок із вірусним навантаженням РНК ВІЛ у лікворі – $r = +0,38$; $p < 0,01$, а також з концентрацією означеного біомаркера в крові – $r_s = +0,44$; $p < 0,01$, що дозволило побудувати рівняння лінійної регресії: β 2-МГ (СМР) = $2,298 + 0,5786 * \beta$ 2-МГ (кров) з $p = 0,002$ (за F-критерієм Фішера), яке дозволяє розраховувати середнє значення концентрації β 2-МГ у СМР за конкретними значеннями показника β 2-МГ у крові пацієнта, що є більш доступним і важливим у випадках неможливості (з різних причин) проведення люмбальної пункції.

Ще одним інформативним діагностичним та прогностичним показником, за результатами дослідження, виявився вміст інтерферону гамма в СМР та крові пацієнтів з ВІЛ-асоційованими ураженнями головного мозку. Так, за результатами ROC-аналізу було визначено, що висока імовірність розвитку церебрального туберкульозу прогнозується при підвищенні концентрації ІФН- γ у СМР до 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 %. За даними кореляційного аналізу встановлено прямі взаємозв'язки між вмістом ІФН- γ у СМР і вірусним навантаженням 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. За результатами ROC-аналізу встановлений, високий ризик летального наслідку ВІЛ-асоційованої інфекції при концентрації ІФН- γ у спинномозковій рідині понад 4,0 пг/мл – площа під ROC-кривою $AUC = 0,780 \pm 0,067$ ($p < 0,001$), коли шанси летального наслідку хворих з ВІЛ-інфекцією і неврологічними захворюваннями зростають в 16,2 рази (95 % СІ 2,96-88,2) при $p < 0,001$.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:

1. Використання β -2 мікроглобуліну та неоптерину для прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції/ О. О. Волікова, Л. Р. Шостакович-Корецька,

К. Ю. Литвин, О. А. Кушнірова. *Проблеми військової охорони здоров'я: зб. наук. праць Української військово-медичної академії*. 2014. №42(2). С. 390-397.

2. Рівень сироваткового $\beta 2$ -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. Кушнірова, О. В. Шевельова. *Інфекційні хвороби*. 2017. №3. С. 18-23.

3. 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. Кушнірова, О. В. Шевельова. *Вісник наукових досліджень*. 2017. №3. С. 108-114.

4. 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.

5. Литвин К. Ю. Діагностична значимість визначення основного білка мієліну в спинномозковій рідині при ВІЛ-асоційованих інфекціях ЦНС. *Медичні перспективи*. 2018. №2. С. 71-78.

6. Литвин К. Ю. Клінічна роль $\beta 2$ -мікроглобуліну спинномозкової рідини при ВІЛ-асоційованих неврологічних захворюваннях. *Міжнародний медичний журнал*. 2018. №2. С. 68-73.

7. 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.

8. $\beta 2$ - мікроглобулін та неоптерин як маркери прогнозування ВІЛ-інфекції/ Л. Р. Шостакович-Корецька, О. О. Волікова, К. Ю. Литвин, О. А. Кушнірова, 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.

9. 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.

10. 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.

РОЗДІЛ 7

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ І ПЕРЕБІГУ ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИХ УРАЖЕНЬ ЦНС ЗА ПОКАЗНИКАМИ ВІРУСНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ВІЛ РНК, ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ, МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ І НЕЙРОДЕСТРУКЦІЇ

7.1 Прогностичне значення змін імунологічних та гематологічних показників периферійної крові у розвитку ВІЛ-асоційованих інфекційних уражень головного мозку

Результати дослідження змін основних показників гематологічного та імунологічного профілю, в тому числі маркеру імунної активації бета-2-мікроглобуліну, у пацієнтів з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції (n=77) з відсутністю (n=38) та наявністю неврологічних захворювань (n=39), описані у розділі 6, стали підставою для розробки математичних моделей прогнозування ризику розвитку інфекційних уражень головного мозку у хворих з ВІЛ-інфекцією.

Прогностичну значущість показників периферійної крові визначали шляхом побудови ROC-кривих з визначенням для кожного з них площі під кривою (AUC), оптимального дискримінаційного значення (поріг відсікання – optimal cut-off value), що забезпечує найкращі операційні характеристики методу прогнозування – чутливість (ЧТ) і специфічність (СП).

Встановлено, що найвищу чутливість до визначення імовірності розвитку ВІЛ-асоційованої інфекції ЦНС мало зменшення абсолютної кількості Т-лімфоцитів (ТЛ) у крові нижче 620 кл/мкл – площа під ROC-кривою $AUC=0,746\pm 0,075$ (ЧТ – 69,2 %), абсолютної кількості CD4+ТЛ (ТЛХ) нижче 85 кл/мкл – $AUC=0,786\pm 0,057$ (ЧТ – 79,5 %), підвищення рівня вірусного навантаження РНК ВІЛ понад 9850 коп/мл (або $Lg\ BH \geq 4$ коп/мл) – $AUC=0,696\pm 0,061$ (ЧТ – 79,5 %). Специфічність зазначених показників ТЛ і ТЛХ також була відносно високою – 84,2 % (рис. 7.1).

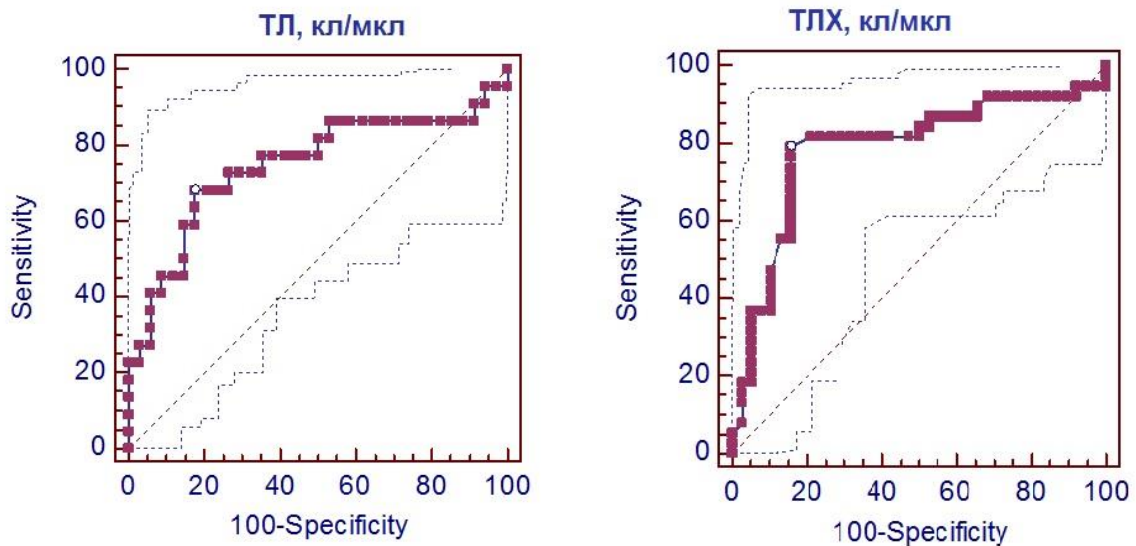


Рисунок 7.1 – ROC-криві для визначення оптимальних критеріїв прогнозування імовірності розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС за показниками абсолютної кількості Т-лімфоцитів у крові

Серед інших лабораторних показників високу прогностичну специфічність мали рівень гемоглобіну у крові ≤ 105 г/л (СП – 94,7 %), лейкоцитів – $< 3,65$ Г/л (СП – 84,2 %), тромбоцитів – < 178 Г/л (СП – 76,3 %), відносна кількість ТЛХ ≤ 7 % (СП – 84,2 %) і ТЛ < 45 % (СП – 97,4 %), рівень $\beta 2$ -МГ у крові $> 9,7$ мкг/мл (СП – 84,2 %) (табл. 7.1). Водночас, чутливість цих показників до прогнозування ризику інфекційного ураження головного мозку у ВІЛ- інфікованих пацієнтів була низькою (від 38,5 % до 61,5 %).

Подальший однофакторний логіт-аналіз показав, що при досягненні визначених за допомогою ROC-аналізу порогових значень лабораторних показників крові шанси інфекційного ураження ЦНС, асоційованого з ВІЛ інфекцією, достовірно зростають (табл. 7.2), а імовірність настання події перевищує 60 % ($P_{\text{макс.}} > 0,60$), досягаючи понад 80 % імовірності за умови визначення у хворого абсолютної кількості ТЛХ < 85 кл/мкл ($P_{\text{макс.}} = 0,833$), або відносної кількості ТЛ ($P_{\text{макс.}} = 0,923$) або низького рівня гемоглобіну у крові ≤ 105 г/л ($P_{\text{макс.}} = 0,867$). Однак, при значеннях показників вище порогового рівня, ризик розвитку неврологічних захворювань перевищує 20 % ($P_{\text{мін.}}$ коливається від 0,20 до

0,390), що пов'язано з дією інших чинників.

Таблиця 7.1 – Результати ROC-аналізу щодо визначення оптимальних критеріїв прогнозування ризику розвитку неврологічних захворювань у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Показник	ROC-аналіз			
	Діапазон значень (поріг відсікання)	AUC (95% CI)	ЧТ/СП/ТП (%)	Прогностична значимість (p)
Гемоглобін, г/л	≤ 105	0,659±0,065 (0,540-0,765)	38,5/ 94,7/ 66,2	0,014
Лейкоцити, Г/л	< 3,65	0,714±0,059 (0,598-0,812)	53,8/ 84,2/ 68,8	<0,001
Тромбоцити, Г/л	< 178	0,639±0,069 (0,516-0,749)	59,0/ 76,3/ 67,5	0,044
CD3+ТЛ (ТЛ), %	< 45	0,739±0,072 (0,607-0,845)	51,3/ 97,4/ 74,0	<0,001
CD3+ТЛ (ТЛ), клітин/мкл	< 620	0,746±0,075 (0,612-0,853)	69,2/ 84,2/ 76,6	<0,001
CD4+ ТЛ (ТЛХ), %	≤ 7	0,723±0,060 (0,608-0,819)	56,4/ 84,2/ 70,1	<0,001
CD4+ТЛ (ТЛХ), клітин/мкл	< 85	0,786±0,057 (0,677-0,872)	79,5/ 84,2/ 81,8	<0,001
Lg ВН кров, коп/мл	≥ 4	0,696±0,061 (0,579-0,797)	79,5/ 55,3/ 67,5	0,002
β2-МГ кров, мкг/мл	> 9,7	0,662±0,065 (0,544-0,766)	61,5/ 84,2/ 72,7	0,013

Примітки: AUC – середня площа під ROC-кривою; ЧТ/ СП/ ТП– показники чутливості/ специфічності/ точності прогнозу

З метою підвищення точності прогнозування імовірності розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС були побудовані багатофакторні математичні моделі, які враховували найбільш значущі зміни лабораторних показників крові. У випадках однакових показників з різними одиницями виміру (ТЛ, ТЛХ) взято показники з найкращими прогностичними характеристиками (за ROC-аналізом).

Алгоритм побудови багатофакторної математичної моделі передбачав:

- визначення оцінних балів для кожного показника (за умови досягнення порогового рівня) за допомогою послідовного аналізу Вальда, заснована на теорії Байеса (табл. 7.2);

- обчислення сумарного балу (ΣB) для кожного пацієнта;

- побудову рівняння логістичної регресії за формулою:

$$P_{\text{нз}} = 1 : (1 + \exp(z)), z = A + A1 * \Sigma B, \text{ де} \quad (7.1)$$

$P_{\text{нз}}$ – імовірність розвитку неврологічних захворювань, асоційованих з ВІЛ-інфекцією, ум.од;

\exp – експоненціальна функція (показова функція e^z , де в якості підстави ступеня використовується константа $e \approx 2,718$);

$A, A1$ – розраховані коефіцієнти рівняння регресії;

- визначення граничних значень сумарного балу (за побудованою регресією та 95 % довірчими інтервалами для обчисленої імовірності) для класифікації ступеня ризику розвитку неврологічних захворювань за 5 градаціями (від дуже низького до дуже високого). Критерієм віднесення пацієнта до групи високого ризику вважали значення обчисленої імовірності $P_{\text{нз}}$ понад 0,50 або 50 %. При $P_{\text{нз}}$ менше 0,50 прогнозується низький або підвищений ризик.

До загальної багатofакторної моделі прогнозування імовірності розвитку захворювань ЦНС, асоційованих з ВІЛ інфекцією, було включено 7 лабораторних показників крові (предикторів): рівні гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів, абсолютної кількості ТЛ і CD4+ ТЛ (ТЛХ), показник вірусного навантаження РНК ВІЛ та концентрація $\beta 2$ -МГ у крові.

За допомогою послідовного аналізу Вальда для кожного показника було визначено оцінні бали (табл. 7.2). Зокрема, величину гемоглобіну у крові оцінювали у +8 балів, якщо його концентрація сягає ≤ 105 г/л, у протилежному випадку – 0 балів. Рівень лейкоцитів $< 3,65$ Г/л оцінювали у +5 балів, рівень тромбоцитів < 178 Г/л – у +4 бали, абсолютну кількість ТЛ < 520 клітин/мкл – у +6 балів, CD4+ТЛ (ТЛХ) < 85 клітин/мкл – у +7 балів, рівень $\beta 2$ -МГ у крові $> 9,7$ мкг/мл – у +6 балів, величину вірусного навантаження ВІЛ РНК у крові оцінювали у +2 бали, якщо кількість вірусу ВІЛ становить ≥ 4 Lg копій/мл.

Таблиця 7.2 – Показники оцінки імовірності розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС за даними логіт-аналізу і послідовного аналізу Вальда

Показник	ROC-аналіз	Логіт-аналіз		Аналіз Вальда
	Діапазон значень	OR (95% CI)	Імовірність ураження ЦНС (P _{мін} /P _{макс}), ум. од.	Бал (Б)
Гемоглобін, г/л	≤ 105	10,17 (2,04-50,64)	0,390/ 0,867	+8
Лейкоцити, Г/л	< 3,65	5,93 (1,98-17,76)	0,360/ 0,769	+5
Тромбоцити, Г/л	< 178	4,37 (1,55-12,32)	0,326/ 0,679	+4
CD3+ТЛ (ТЛ), %	< 45	33,0 (3,69-295,4)	0,267/ 0,923	+12
CD3+ТЛ (ТЛ), клітин/мкл	< 620	10,0 (2,76-36,21)	0,200/ 0,714	+6
CD4+ ТЛ (ТЛХ), %	≤ 7	6,59 (2,19-19,78)	0,347/ 0,778	+5
CD4+ТЛ (ТЛХ), клітин/мкл	< 85	20,0 (6,09-65,7)	0,200/ 0,833	+7
Lg ВН кров, коп/мл	≥ 4	4,79 (1,72-13,32)	0,276/ 0,646	+2
β2-МГ кров, мкг/мл	> 9,7	8,18 (2,71-24,7)	0,319/ 0,793	+6

Примітки: OR (95% CI) – відношення шансів; P_{мін}/ P_{макс}. – імовірність розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС при відсутності/ наявності такого фактору ризику; Бал – прогностичний коефіцієнт

Далі розраховувався сумарний бал ризику розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС (ΣБ) для кожного пацієнта, який розглядався як єдиний інтегральний предиктор і використовувався як аргумент для рівняння логістичної регресії (ф. 7.1), де

$$z - \text{результативна ознака, за тотожністю: } z = 2,688 - 0,218 * \Sigma\text{Б.} \quad (7.2)$$

Адекватність створеної моделі логістичної регресії вихідним даним оцінювалась за критерієм χ^2 Пірсона ($\chi^2=49,6$, $p<0,001$) та рівнем значущості коефіцієнтів регресії за критерієм Вальда ($p<0,001$). Оцінка дискримінаційної здатності рівняння регресії за формою ROC-кривої також показала високу якість моделі: площа під ROC-кривою $AUC=0,917\pm 0,031$ (95 % CI 0,831-0,968);

$p < 0,001$; поріг відсікання – $P_{\text{нз}} \geq 0,50$; ЧТ=87,2 %; СП=86,8 %; ТП=87,0 %. Отже, модель дозволяє прогнозувати високий ризик розвитку захворювань ЦНС, асоційованих з ВІЛ-інфекцією, за сумарною бальною оцінкою 7 показників крові з прогностичною точністю 87,0 %.

Слід відзначити, що за рівнянням логістичної регресії (ф. 7.1, 7.2) або за логіт-кривою (рис. 7.2), можна розрахувати фактичну імовірність інфекційного ураження ЦНС у конкретного пацієнта за сумою балів.

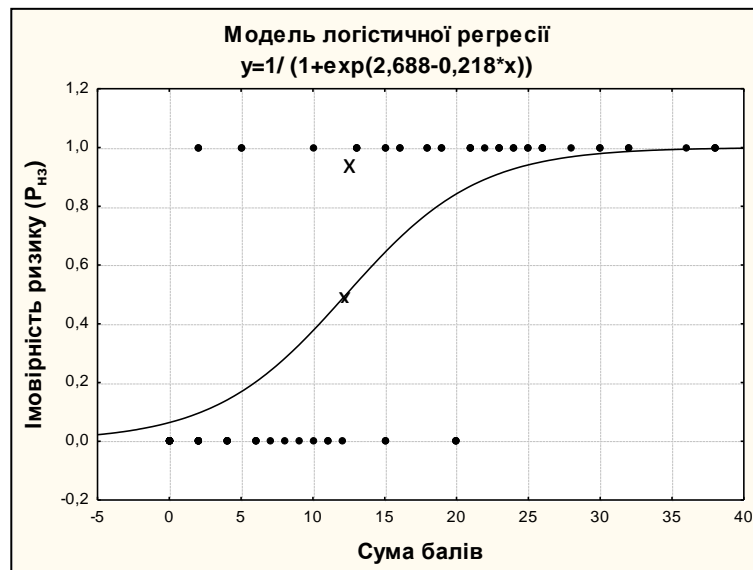


Рисунок 7.2 – Залежність теоретичної імовірності розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС від сумарного балу, розрахованого за 7 показниками периферійної крові та імуноцитології

Класифікація ступеня ризику за величиною сумарного балу дозволила виділити 5 градацій ризику: якщо $\sum B = 0$, то ризик дуже низький (імовірність $P_{\text{нз}} = 0,06$); якщо $0 < \sum B \leq +8$ – ризик низький ($P_{\text{нз}} 0,07-0,28$); якщо $+9 \leq \sum B \leq +12$ – ризик помірний ($P_{\text{нз}} 0,29-0,49$); при $+13 \leq \sum B \leq +21$ – ризик високий ($P_{\text{нз}} 0,50-0,89$); якщо $\sum B \geq 22$ – ризик дуже високий ($P_{\text{нз}} \geq 0,90$) (рис. 7.2).

Для ілюстрації можливостей використання алгоритму для прогнозування ризику розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС, наводимо приклади.

Приклад 1. Хворий Б., 36 років, перебував в інфекційній лікарні м. Дніпропетровська (Дніпра) з діагнозом ВІЛ-інфекція, 4 клінічна стадія, генералізований туберкульоз з ураженням головного мозку. При надходженні до

лікарні: стан важкий за рахунок неврологічної симптоматики, головний біль, парез лицьових нервів, млявість. За результатами лабораторних досліджень крові: гемоглобін – 153 г/л, лейкоцити – 3,57 Г/л, тромбоцити – 293 Г/л, ТЛ – 301 клітин/мкл, ТЛХ – 77 клітин/мкл, ВН – 53937 коп/мл, β 2-МГ – 11 мкг/мл.

Шляхом вагової кваліфікації величин, за допомогою оцінних балів (табл. 7.2) оцінювали концентрацію гемоглобін (0 балів), лейкоцити (+5), тромбоцити (0), ТЛ (+6), ТЛХ (+7), Lg ВН (+2), β 2-МГ (+6). Загальна сума балів Σ Б – +26. Прогнозували «дуже високий ризик ураження ЦНС», оскільки Σ Б \geq 22 ($P_{\text{нз}} \geq 0,90$).

За рівнянням регресії (ф. 7.1, 7.2) можна розрахувати індивідуальну величину імовірності $P_{\text{нз}}$:

$$P_{\text{нз}} = 1 : (1 + \exp(2,688 - 0,218 \cdot 22)) = 1 : (1 + \exp(-2,98)) = 0,952 \text{ ум. од.}$$

Тобто імовірність ураження ЦНС у хворого Б. за рівнянням становить 0,952, що також відповідає критеріям дуже високого ризику ($P_{\text{нз}} \geq 0,90$).

Таким чином, алгоритм (спосіб) прогнозування ризику розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС з урахуванням комплексу лабораторних показників крові (рівні гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів, β 2-МГ, абсолютної кількості ТЛ і ТЛХ, показник вірусного навантаження РНК ВІЛ), їхньої кваліфікації за допомогою оцінних балів і обчисленням сумарного балу дозволяє на ранніх етапах оцінити індивідуальний ризик, виявити пацієнтів з несприятливим прогнозом для проведення профілактичних і лікувальних заходів, і має високі показники прогностичної точності: чутливість – 87,2 %, специфічність – 86,8 %, точність прогнозу – 87,0 %.

7.2 Прогностичне значення визначення основного білку мієліну при ВІЛ-асоційованих інфекційних ураженнях головного мозку

У розділі 6 було показано суттєве підвищення концентрації ОБМ в СМР у всіх пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС різної етіології

порівняно з ВІЛ-негативними особами (в середньому в 3,2 рази; $p < 0,001$), а також пряму асоціацію вмісту ОБМ у СМР з несприятливим прогнозом ($r_s = +0,54$; $p < 0,001$). Тобто рівень основного білку мієліну в спинномозковій рідині може бути важливим прогностичним маркером уражень головного мозку у ВІЛ інфікованих пацієнтів.

Серед всіх пацієнтів з неврологічними захворюваннями, які були виписані з покращенням стану, незначне підвищення ОБМ у межах референсного інтервалу (до 1,4 нг/мл) спостерігалось у 15 пацієнтів (51,7 %) та тільки в 7 випадках (24,1 %) цей показник перевищував 2,0 нг/мл. Відповідно, 16 (84,2 %) пацієнтів з летальним наслідком хвороби мали збільшення рівня ОБМ вище 1,4 нг/мл ($p = 0,016$ FET), з них у 13 (68,4 %) пацієнтів вміст ОБМ в спинномозковій рідині був вищим за 2,0 нг/мл ($p = 0,003$ FET), що може бути маркером несприятливого прогнозу неврологічних захворювань у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією.

Це припущення було підтверджено результатами ROC-аналізу, згідно яких підвищений ризик несприятливого перебігу ВІЛ-асоційованої інфекції ЦНС прогнозується при концентрації ОБМ у спинномозковій рідині понад 2 нг/мл – площа під ROC-кривою $AUC = 0,768 \pm 0,072$ ($p = 0,002$), що забезпечує чутливість тесту 68,4 %, специфічність – 75,9 %, точність – 72,9 % (рис. 7.3).

За допомогою логіт-регресійного аналізу отримано рівняння регресії (ф. 7.3), яке дозволяє обчислити імовірність летального наслідку за рівнем ОБМ у СМР пацієнта на індивідуальному рівні,

$$P_c = 1 : (1 + \exp(z)), \text{ де} \quad (7.3)$$

P_c – імовірність летального наслідку, ум.од;

\exp – експоненціальна функція;

z – результативна ознака, за тотожністю: $1,99 - 0,513 \cdot x$;

x – рівень експресії ОБМ у спинномозковій рідині, нг/мл.

Побудована модель логістичної регресії адекватна вихідним даним за критерієм χ^2 Пірсона ($\chi^2 = 14,0$, $p < 0,001$) та рівнем значущості коефіцієнтів

регресії за критерієм Вальда ($p < 0,001$ і $p < 0,002$). Критерієм віднесення пацієнта до групи високого ризику вважали значення обчисленої імовірності P_c понад 0,50 або 50 %. При P_c менше 0,50, прогнозується низький або підвищений ризик.

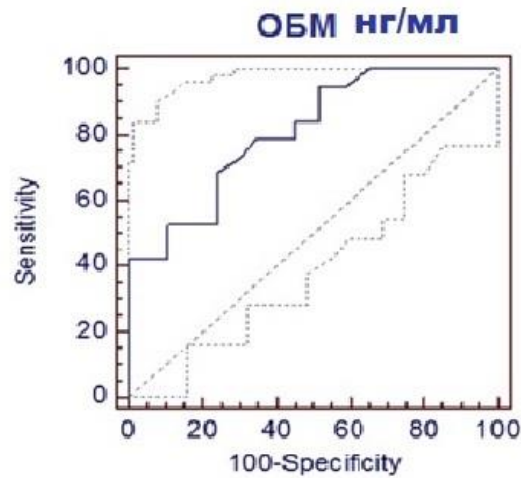


Рисунок 7.3 – ROC-крива оцінки дискримінаційної значимості рівнів ОБМ у спинномозковій рідині для прогнозування несприятливого перебігу ВІЛ-асоційованої інфекції ЦНС

Результати прогнозування за даними ROC-і регресійного аналізу наведені у таблиці 7.3.

Таблиця 7.3 – Показники оцінки ризику смертності при захворюваннях ЦНС у ВІЛ- інфікованих пацієнтів, за даними ROC-аналізу і логістичної регресії

Рівень ОБМ у СМР, нг/мл	Кількість хворих з таким рівнем ОБМ, %		OR (95% CI) летального наслідку	Імовірність летального наслідку (P_c), ум. од.	ЧТ/ СП/ ТП (%)	p
	вижили (n=29)	померли (n=19)				
$\leq 1,1$	41,4	5,3	0,08 (0,01-0,71)	$< 0,195$	94,7/ 41,4/ 62,5	0,003
> 2	24,1	68,4	6,81 (1,81-25,57)	$\geq 0,277$	68,4/ 75,9/ 72,9	0,002
≥ 3	20,7	57,9	5,27 (1,42-19,61)	$\geq 0,389$	57,9/ 79,3/ 70,8	0,008
≥ 4	13,8	52,6	6,94 (1,67-28,87)	$\geq 0,515$	52,6/ 86,2/ 72,9	0,004
≥ 5	10,3	42,1	6,30 (1,35-29,49)	$\geq 0,640$	42,1/ 89,7/ 70,8	0,011

Примітки: ЧТ/ СП/ ТП– показники чутливості/ специфічності/ точності прогнозу; p – рівень прогностичної значимості показників

З таблиці 7.3 видно, що при значеннях ОБМ у СМР $\leq 1,1$ нг/мл шанси для настання летального наслідку 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 вище 0,277 (помірний ризик), при значеннях ≥ 4 нг/мл – ризик перевищує 0,50, що класифікується як високий.

Для ілюстрації можливостей використання моделі для прогнозування ризику летальності, наводимо приклади.

Приклад 2. Хворий Д., 46 років, перебував в інфекційній лікарні м. Дніпропетровська (Дніпра) з діагнозом ВІЛ-інфекція, 4 клінічна стадія, кандидозний менінгоенцефаліт, сепсис (*Candida spp.*+ *Staphylococcus haemolyticus*).

При надходженні до лікарні: стан важкий за рахунок неврологічної симптоматики, порушення свідомості, $T=38,5^{\circ}\text{C}$. Рівень CD4+ ТЛ у плазмі крові при лабораторному дослідженні становив 112 клітин/мкл. Здійснювали люмбальну пункцію і відбирали СМР. Ліквор (СМР): безкольоровий, прозорий, цитоз – 165 кл/мл, гранулоцити – 70 %, білок – 0,681 г/л, реакція Панді ++++. За мікробіологічним дослідженням СМР виявили наявність грибів *Candida spp.* та *Staph. haemolyticus*. Використовуючи набір реагентів, щодо кількісного визначення ОБМ в СМР («Beckman Coulter» Diagnostics, US), шляхом імуноферментного аналізу, в діапазоні вимірювань 0,093-10,5 нг/мл, визначали рівень експресії ОБМ в СМР, що дорівнював 8,0 нг/мл. Враховуючи, що концентрація ОБМ в СМР перевищувала 4 нг/мл, встановлювали наявність високого ризику несприятливого перебігу. За рівнянням регресії (ф. 7.3) визначали P_c :

$$P_c = 1 : (1 + \exp(1,99 - 0,513 \cdot 8,0)) = 1 : (1 + \exp(-2,114)) = 0,892 \text{ ум. од.}$$

Імовірність летального випадку P_c хворого Д. кваліфікували високою, оскільки $P_c \geq 0,50$ (див. табл. 7.3).

Приклад 3. Хвора П., 37 років, перебувала у відділенні Дніпропетровського обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІД з діагнозом ВІЛ-інфекція 4 клінічна стадія, туберкульоз головного мозку (МБТ+). При вступі до лікарні:

стан важкий за рахунок неврологічної симптоматики, скарги на підвищену T до $38,0^{\circ}\text{C}$, головний біль, зниження гостроти зору. При огляді спостерігали хиткість ходи, горизонтальний ністагм, косоокість, тремор, птоз зліва. Лабораторне дослідження СМР: безкольоровий вигляд, прозора, цитоз – 4 клітини/мл, білок – 0,41 г/л, реакція Панді +, експресія ОБМ в СМР – 1,1 нг/мл. За мікробіологічним дослідженням СМР виявляли наявність *Mycobacterium tuberculosis*. Консультована фтизіатрами. Оскільки концентрація ОБМ в СМР не перевищувала 1,1 нг/мл ризик вважався низьким.

За рівнянням регресії (ф. 7.3) визначали P_c :

$$P_c = 1 : (1 + \exp(1,99 - 0,513 \cdot 1,1)) = 1 : (1 + \exp(1,426)) = 0,194 \text{ ум. од.}$$

Ризик несприятливого перебігу захворювання P_c було кваліфіковано низьким, оскільки $P_c < 0,195$.

На 30 добу після надання медичної допомоги, хвора П. з покращенням стану була виписана для подальшого спеціалізованого лікування.

Таким чином, дослідження рівня експресії ОБМ в СМР надає можливість визначати несприятливий перебіг захворювання ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, виявляти та кваліфікувати ризик смертності.

Для підвищення точності прогнозу несприятливого перебігу неврологічних захворювань нами побудовані багатофакторні моделі, які враховують не тільки рівень ОБМ у СМР, а й інші показники. Зокрема, у розділі 6 було показано, що високий ризик летального наслідку у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із захворюваннями ЦНС вірогідно асоціюється з чоловічою статтю ($r_s=0,35$; $p<0,05$), запізнілою детекцією ВІЛ-інфекції (час від встановлення ВІЛ-статусу до появи неврологічних симптомів менше 1 року) ($r_s=0,32$; $p<0,05$), а також при підвищенні вірусного навантаження ВІЛ РНК (VLs) у СМР до 5,1 Lg коп/мл ($r_s=0,33$; $p<0,05$).

Аналогічно вищеописаному, за допомогою послідовного аналізу Вальда для кожного показника було визначено оцінні бали (табл. 7.4). З урахуванням різного ступеня ризику залежно від статі, «стажу» ВІЛ-статусу, а також граничних рівнів ОБМ і вірусного навантаження ВІЛ РНК у СМР значення

прогностичного балу було позитивним або негативним. Зокрема, величину ОБМ у СМР оцінювали у -4, +2, +6 балів, якщо його концентрація сягає ≤ 2 , < 4 , ≥ 4 нг/мл, відповідно; величину вірусного навантаження ВІЛ РНК у СМР – у +4, -2 бали, якщо кількість вірусу ВІЛ становить $> 5,1$, $\leq 5,1$ 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. Далі розраховувався сумарний бал ризику смертності (Σ Б) для кожного пацієнта, який використовувався як аргумент (x) для рівняння логістичної регресії (ф. 7.3), де

z – результативна ознака, за тотожністю: $0,676-0,306 \cdot x$;

x – сума оцінних балів (Σ Б).

Таблиця 7.4 – Шкала діагностичних/ прогностичних балів щодо визначення ризику летальності при захворюваннях ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів за показниками: стать пацієнта, тривалість періоду ВІЛ-статусу, рівень ОБМ і ВІЛ РНК у СМР

Показники	Діапазон значень	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %	Прогностична значимість (p)	Бали
Стать	жіноча чоловіча	73,7	62,1	66,7	0,046	- 4 +3
Тривалість періоду від встановлення ВІЛ-статусу до неврологічних проявів, роки	≤ 1	63,2	69,0	66,7	0,028	+3
	> 1					- 3
ОБМ, нг/мл	≤ 2	68,4	75,9	72,9	0,002	-4
	> 2					+2
	≥ 4					52,6
ВІЛ РНК (СМР), Lg коп/мл	$\leq 5,1$	52,6	79,3	68,8	0,031	- 2
	$> 5,1$					+4
Імовірність летального наслідку (P_c)						Сума балів (Σ Б)
Дуже низька	$\leq 0,05$					< -8
Низька	0,05 - 0,24					від -8 до -2
Помірна	0,25 - 0,49					від -1 до +1
Висока	0,50 - 0,89					від +2 до +9
Дуже висока	$\geq 0,90$					$\geq +10$

Побудована модель логістичної регресії є адекватною вихідним даним за

критерієм χ^2 Пірсона ($\chi^2=31,0$, $p<0,001$) та рівнем значущості коефіцієнтів регресії за критерієм Вальда ($p<0,05$ і $p<0,001$). Якість рівняння регресії за формою ROC-кривої відповідала критеріям «дуже добра»: площа під ROC-кривою $AUC=0,910\pm 0,041$ (95 % CI 0,802-0,973); $p<0,001$; ЧТ=84,2 %; СП=82,8 %; ТП=83,3 %.

Далі за даними логіт-регресійного аналізу визначали граничні значення сумарного балу для класифікації ступеня ризику летального наслідку: якщо $\sum B < -8$, то ризик дуже низький (імовірність $P_c \leq 0,05$); якщо $-8 \leq \sum B \leq -2$ – ризик низький ($P_c 0,05-0,24$); якщо $-1 \leq \sum B \leq +1$ – ризик помірний ($P_c 0,25-0,49$); при $+2 \leq \sum B \leq +9$ – ризик високий ($P_c 0,50-0,89$); якщо $\sum B \geq 10$ – ризик дуже високий ($P_c \geq 0,90$) (табл. 7.4, рис. 7.4).

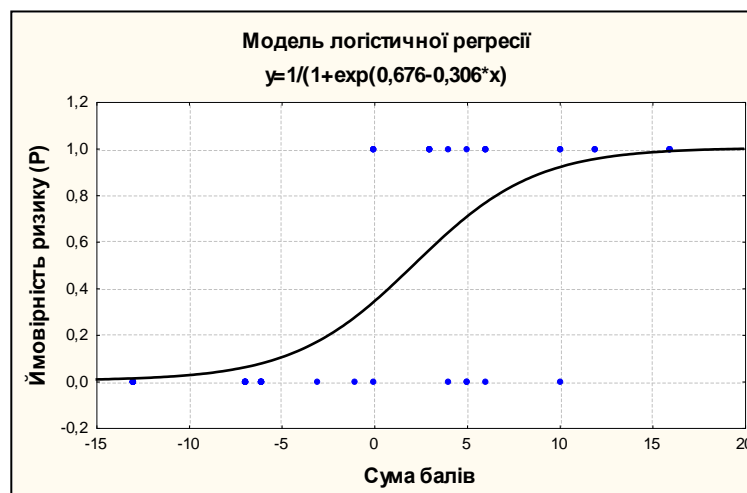


Рисунок 7.4 – Залежність теоретичної імовірності ризику летального наслідку при неврологічних захворюваннях від сумарного балу, розрахованого за показниками: стать пацієнта, тривалість періоду ВІЛ-статусу, рівень ОБМ і ВІЛ РНК у СМР

Можливість відтворення способу прогнозування ризику летальності, при захворюваннях нервової системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, з урахуванням комплексу показників (стать пацієнта, тривалість періоду ВІЛ-статусу, рівень ОБМ і ВІЛ РНК у СМР) демонструється прикладами його клінічного використання.

Приклад 4. Хворий Д., 46 років., перебував в інфекційній лікарні м. Дніпропетровська (Дніпра) з діагнозом ВІЛ-інфекція 4 клінічної стадії, встановленим під час госпіталізації, кандидозний менінгоенцефаліт, сепсис (*Candida spp.* + *Staphylococcus haemolyticus*). Докладний опис стану хворого при надходженні до лікарні наданий вище у прикладі 2. Здійснювали люмбальну пункцію і відбирали СМР, в якій визначали рівень вірусного навантаження ВІЛ РНК у СМР – 5,0 Lg копій/мл, а також шляхом імуноферментного аналізу СМР, з використанням набору реагентів «Beckman Coulter» визначали рівень експресії ОБМ, що дорівнював 0,8 нг/мл. Шляхом вагової кваліфікації величин, за допомогою оцінних балів (табл. 7.4) оцінювали концентрацію ОБМ в СМР (+6), рівень вірусного навантаження РНК у СМР (-2), тривалість періоду ВІЛ-статусу (+3) і стать пацієнта (+3). Загальна сума балів $\Sigma B = +10$. Прогнозували «дуже високий ризик летального наслідку», оскільки $\Sigma B \geq 10$ (табл. 7.4).

Розрахунок індивідуального ризику за рівнянням логістичної регресії (ф. 7.3) показав:

$$P_c = 1 : (1 + \exp(0,676 - 0,306 \cdot 10)) = 1 : (1 + \exp(-2,384)) = 0,916 \text{ ум. од.}$$

Отже, імовірність летального наслідку у хворого Д. за рівнянням становить 0,916, що також відповідає критеріям дуже високого ризику ($P_c \geq 0,90$).

Приклад 5. Хвора К., 21 року, перебувала у відділенні Дніпропетровського обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом із діагнозом ВІЛ-інфекція 4 клінічної стадії, встановленим 3 роки тому, туберкульоз нервової системи (МБТ+). При вступі до лікарні: стан важкий за рахунок неврологічної симптоматики: судоми, біль голови, неадекватна поведінка, підвищення Т до 38,0°C. При огляді спостерігали хиткість ходьби, косоокість, тремор кінцівок. Лабораторне дослідження ліквору СМР: безкольоровий вигляд, прозорий, цитоз – 5 кл/мл, білок – 0,28 г/л, реакція Панді +. За даними мікроскопічного дослідження СМР виявили наявність *Mycobacterium tuberculosis*. Хвора консультована фтизіатрами. Рівень CD4+ ТЛ у плазмі крові за даними проточної цитометрії – 84 кл/мкл. Тривалість періоду ВІЛ-статусу у хворі К. > 1 року. За

даними полімеразної ланцюгової реакції рівень вірусного навантаження ВІЛ РНК у СМР – 2,8 Lg копій/мл. Шляхом імуноферментного аналізу СМР, з використанням набору реагентів «Beckman Coulter» визначали рівень експресії ОБМ, що дорівнював 0,8 нг/мл. Шляхом вагової кваліфікації величин, за допомогою оцінних балів (табл. 7.4) оцінювали концентрацію ОБМ в СМР (-4), рівень вірусного навантаження РНК у СМР (-2), тривалість періоду ВІЛ-статусу (-3) і стать пацієнта (-4). Сумарний бал: -13. Прогнозували «дуже низький ризик летального наслідку», оскільки $\Sigma Б < -8$ (див. табл. 7.4).

Індивідуальний ризик за рівнянням логістичної регресії (ф. 7.3) становив:

$$P_c = 1 : (1 + \exp(0,676 - 0,306 \cdot (-13))) = 1 : (1 + \exp(-4,654)) = 0,009 \text{ ум. од.}$$

і оцінювався як «дуже низький» ($P_c < 0,05$).

На 28 добу після надання медичної допомоги, хвора К. з покращенням стану була виписана для подальшого спеціалізованого лікування.

Таким чином, дослідження експресії ОБМ у СМР шляхом імуноферментного аналізу, рівня ВІЛ РНК у СМР шляхом полімеразної ланцюгової реакції, урахування тривалості періоду ВІЛ-статусу, статі пацієнта, які корелюють з високим ризиком летальності при захворюваннях ЦНС, і вагова кваліфікація досліджуваних величин за допомогою оцінних балів Вальда надають можливість прогнозувати один з 5 ризиків летальності (дуже низький, або низький, або помірний, або високий, або дуже високий) при оцінці перебігу захворювань ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з високими показниками ефективності методу прогнозування: чутливість – 84,2 %, специфічність – 82,8 %, точність прогнозу – 83,3 %.

7.3 Прогностичне значення визначення інтерферону- γ в спинномозковій рідині при ВІЛ-асоційованих інфекційних ураженнях головного мозку

Ще одним інформативним діагностичним та прогностичним маркером несприятливого прогнозу у пацієнтів з ВІЛ-асоційованими ураженнями головного мозку виявився вміст інтерферону гамма в СМР – коефіцієнт кореляції – $r_s=0,48$; $p<0,001$. Це стало підставою для розробки прогностичного алгоритму оцінки ризику несприятливого перебігу ВІЛ-асоційованої інфекції ЦНС з урахуванням концентрації ІФН- γ у СМР в ранні терміни.

За допомогою ROC-аналізу встановлено, що високий ризик летального наслідку при інфекційному ураженні ЦНС у ВІЛ-позитивних пацієнтів прогнозується при концентрації ІФН- γ у спинномозковій рідині понад 4,0 пг/мл – площа під ROC-кривою $AUC=0,780\pm0,067$ ($p<0,001$), що забезпечує чутливість тесту 89,5 %, специфічність – 65,5 %, точність – 75,0 % (рис. 7.5). За таких умов шанси летального наслідку хворих з ВІЛ-інфекцією і неврологічними захворюваннями зростають в 16,2 рази (95 % CI 2,96-88,2) при $p<0,001$.

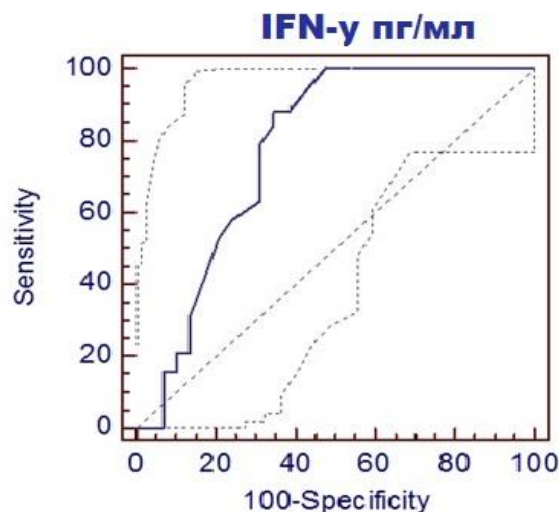


Рисунок 7.5 – ROC-крива оцінки дискримінаційної значимості рівнів ІФН- γ у спинномозковій рідині для прогнозування несприятливого перебігу ВІЛ-асоційованої інфекції ЦНС

Враховуючи отримані дані, щодо залежності між ризиком смертності у хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС та підвищеним рівнем інтерферону- γ у СМР, а також інші фактори, що збільшують цей ризик, нами побудована багатофакторна модель, яка враховує дані про стать пацієнта, тривалість періоду від виявлення ВІЛ до неврологічних проявів, дані дослідження в спинномозковій рідині експресії основного білка мієліну та інтерферону- γ .

При цьому враховували дискримінаційні критерії для кожного фактору, визначені за допомогою ROC-аналізу, які дозволяють підвищити точність прогнозу (табл. 7.5), та оцінні бали, обчислені математично з використанням послідовного аналізу Вальда.

Таблиця 7.5 – Шкала діагностичних/ прогностичних балів щодо визначення ризику смертності при неврологічних захворюваннях ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів за показниками: стать пацієнта, тривалість періоду ВІЛ-статусу, рівень ОБМ і ІФН- γ у СМР

Показники	Діапазон значень	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %	Прогностична значимість (p)	Бали
Стать	жіноча чоловіча	73,7	62,1	66,7	0,046	-4 +3
Тривалість періоду від встановлення ВІЛ-статусу до неврологічних проявів	до 1 року					+3
	більше 1 року	63,2	69,0	66,7	0,028	-3
ОБМ, нг/мл	≤ 2					-4
	> 2	68,4	75,9	72,9	0,002	+2
	≥ 4	52,6	86,2	72,9	0,004	+6
ІФН- γ пг/мл	≤ 4	89,5	65,5	75,0	0,001	-8
	> 4					+4
Імовірність ризику смертності (P_c)						Сумарна кількість балів (ΣB)
Дуже низька	$\leq 0,05$					< -9
Низька	0,05 - 0,24					від -9 до -2
Помірна	0,25 - 0,49					від -1 до +2
Висока	0,50 - 0,89					від +3 до +11
Дуже висока	$\geq 0,90$					≥ 12

Згідно з даними табл. 7.5, жіночу стать оцінюють у -4 бали, чоловічу – у +3 бали; середній час від встановлення ВІЛ-статусу до неврологічних проявів – у +3 або -3 бали, при тривалості періоду до одного року або більше, відповідно; концентрацію основного білка мієліну – 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 інтерферону- γ – у +4 або -8, при значеннях показника > 4 пг/мл або ≤ 4 пг/мл, відповідно.

Для обчислення загального ризику летального наслідку та його класифікації за рівнями від дуже низького до дуже високого застосовували логіт-регресійний аналіз. При цьому сумарний бал ризику смертності (ΣB) для кожного пацієнта використовувався як аргумент (x) для рівняння логістичної регресії (ф. 7.3), де z – результативна ознака, за тотожністю: $0,637-0,246 \cdot x$; x – сума оцінних балів (ΣB).

Модель логістичної регресії є адекватною до вихідних даних за критерієм Пірсона ($\chi^2=30,5$; $p<0,001$) та рівнем значущості коефіцієнтів регресії за критерієм Вальда ($p<0,05$ і $p<0,001$). Оцінка дискримінаційної здатності рівняння регресії за формою ROC-кривої показала високу якість моделі: площа під ROC-кривою $AUC=0,916\pm 0,043$ (95 % CI 0,800-0,976); $p<0,001$; ЧТ=89,5 %; СП=86,2 %; ТП=87,5 %.

Висновок про дуже низький ризик смертності ($P_c \leq 0,05$) робили при (ΣB) < -9 ; низький ризик ($0,05 \leq P_c \leq 0,24$), якщо $-9 \leq (\Sigma B) \leq -2$; помірний ризик ($0,25 \leq P_c \leq 0,49$) при $-1 \leq (\Sigma B) \leq +2$; високий ризик ($0,50 \leq P_c \leq 0,89$) при $+3 \leq (\Sigma B) \leq +11$; дуже високий ризик ($P_c \geq 0,90$), якщо (ΣB) ≥ 12 балів (табл. 7.5, рис. 7.6).

В цілому, ефективність методу прогнозування ризику смертності при неврологічних захворюваннях ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів за показниками: стать пацієнта, тривалість періоду ВІЛ-статусу, рівень ОБМ і IFN- γ у СМР становили: чутливість – 89,5 %, специфічність – 86,2 %, прогностична точність – 87,5 %.

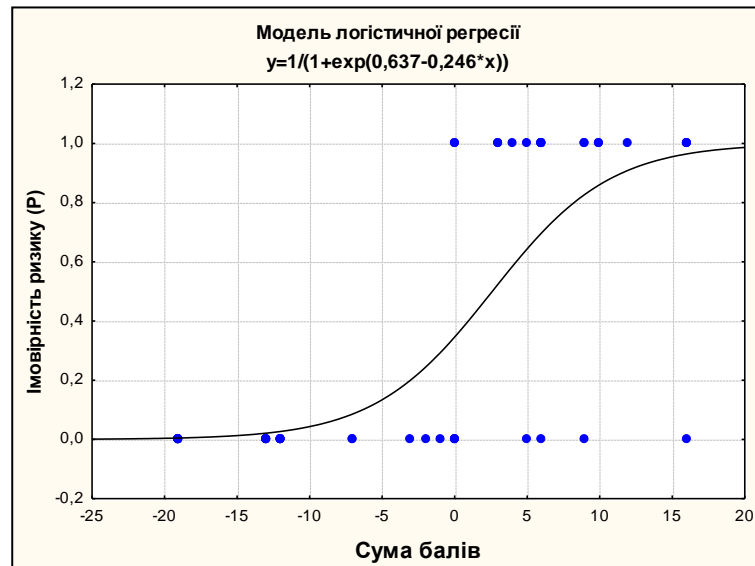


Рисунок 7.6 – Залежність теоретичної імовірності ризику летального наслідку при неврологічних захворюваннях від сумарного балу, розрахованого за показниками: стать пацієнта, тривалість періоду ВІЛ-статусу, рівень ОБМ і ІФН- γ у СМР

Застосування запропонованого методу прогнозування на практиці ілюструється прикладами.

Приклад 6. Хворий Т., 34 роки, перебував в інфекційній лікарні м. Дніпропетровська (Дніпра) з діагнозом ВІЛ-інфекція, 4 клінічна стадія, туберкульоз головного мозку (МБТ+). При вступі до лікарні: стан важкий за рахунок неврологічної симптоматики, порушення свідомості, $T=38,5^{\circ}\text{C}$. ВІЛ-статус встановлений під час госпіталізації. Рівень CD4^+ ТЛ у плазмі крові при лабораторному дослідженні становив 112 клітин/мкл. Здійснювали люмбальну пункцію і досліджували СМР. Ліквор був безкольоровим, прозорим, цитоз – 165 кл/мл, гранулоцити – 70 %, білок – 0,681 г/л, реакція Панді +++++. За мікробіологічним дослідженням у СМР виявили наявність *Mycobacterium tuberculosis*. Використовуючи набори реагентів, щодо кількісного визначення ОБМ в СМР («Beckman Coulter», США) та для кількісного визначення ІФН- γ («Вектор-Бест», РФ) шляхом імуноферментного аналізу визначали рівень експресії ОБМ в СМР, що дорівнював 7,0 нг/мл. Концентрація ІФН- γ в СМР – 25 пг/мл.

За допомогою оцінних балів усі діагностичні критерії піддавали ваговій кваліфікації (табл. 7.5): стать = +3 бали, тривалість періоду від виявлення ВІЛ до неврологічних проявів = +3, ІФН- γ = +4, ОБМ = +6. Сума балів для конкретного прикладу становить + 16, що дозволяє прогнозувати дуже високий ризик летального наслідку, оскільки $P_c \geq 0,90$ (табл. 7.5).

Індивідуальний ризик за рівнянням логістичної регресії (ф. 7.3) становив:

$$P_c = 1 : (1 + \exp(0,637 - 0,246 \cdot 16)) = 1 : (1 + \exp(-3,299)) = 0,964 \text{ ум. од.}$$

і оцінювався як «дуже високий» ($P_c \geq 0,90$).

Приклад 7. Хвора П., 37 років, перебувала у відділенні Дніпропетровського обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІД з діагнозом ВІЛ–інфекція 4 клінічна стадія, встановлена 13 років тому, туберкульоз головного мозку (МБТ+). При вступі до лікарні: стан важкий за рахунок неврологічної симптоматики, скарги на підвищену Т до 38,0°C, головний біль, зниження гостроти зору. При огляді спостерігали хиткість ходьби, горизонтальний ністагм, косоокість, тремор, птоз зліва. Лабораторне дослідження СМР: безкольоровий вигляд, прозора, цитоз – 4 кл/мл, білок – 0,41 г/л, реакція Панді +, експресія ОБМ в СМР - 1,1 нг/мл, ІФН- γ – 0,8 пг/мл. За мікробіологічним дослідженням СМР виявляли наявність *Mycobacterium tuberculosis*. За допомогою оцінних балів усі діагностичні критерії піддавали ваговій кваліфікації: стать = -4 бали, тривалість періоду від виявлення ВІЛ до неврологічних проявів = -3, ІФН- γ = -8, ОБМ = -4. Сума балів для конкретного прикладу становить -19. В контролі ризик несприятливого перебігу захворювання P_c було кваліфіковано дуже низьким, оскільки $P_c \leq 0,05$ (табл. 7.5). Розрахунок індивідуального ризику за рівнянням регресії показав дуже низьку імовірність летального наслідку $P_c = 0,005$. На 30 добу надання медичної допомоги, хвору П. виписали з покращенням стану для подальшого спеціалізованого лікування.

Таким чином, створена багатofакторна модель, яка враховує дані про стать пацієнта, тривалість періоду від виявлення ВІЛ до неврологічних проявів, дані дослідження в спинномозковій рідині експресії основного білка мієліну та гамма-інтерферону значно підвищує показники ефективності методу

прогнозування ризику смертності: чутливість – до 89,5 %, специфічність – до 86,2 % та прогностичну точність – до 87,5 %.

7.4 Прогностичне значення поліморфізму DRB1-локусу головного комплексу гістосумісності людини II класу в розвитку ВІЛ-асоційованих інфекційних уражень головного мозку

У розділі 5 було показано, що високий ризик розвитку ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань може бути пов'язаний з наявністю алелей HLA-DRB1*01 і DRB1*16, прогностична цінність яких може бути підвищена при комплексному використанні з клініко-анамнестичними, епідеміологічними та імунологічними показниками.

Створення алгоритму прогнозування базувалось на методології, описаної вище, із застосуванням ROC-аналізу, послідовного аналізу Вальда для бальної оцінки прогностичної значимості кожного предиктора моделі, логіт-аналізу і класифікації ступеня ризику.

В модель було включено 4 фактори: носійство алелей гену DRB1*01 і DRB1*16, тривалість періоду від встановлення ВІЛ-статусу до розвитку 4 стадії, початковий рівень CD4+ ТЛ у плазмі крові.

За даними ROC-аналізу встановлено, що кращі операційні характеристики мали рівень CD4+ТЛ у плазмі крові нижче 80 клітин/мкл – площа під ROC-кривою $AUC=0,683\pm 0,067$ (ЧТ – 66,7 %, СП – 69,2 %), $p=0,006$ тривалість періоду від детекції ВІЛ-інфекції до розвитку 4 стадії ВІЛ менше 1 року – $AUC=0,629\pm 0,040$ (ЧТ – 25,8 %, СП – 100 %), $p<0,001$ (рис. 7.7, табл. 7.6).

Відмітною особливістю ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань була наявність гомозиготних алельних варіантів DRB1*01 і DRB1*16, в той час як у пацієнтів без неврологічних захворювань таких випадків не виявлено. З урахуванням цього оцінні бали, розраховані для гомозиготного носійства алелей DRB1*01 і DRB1*16 були вищими (табл. 7.6).

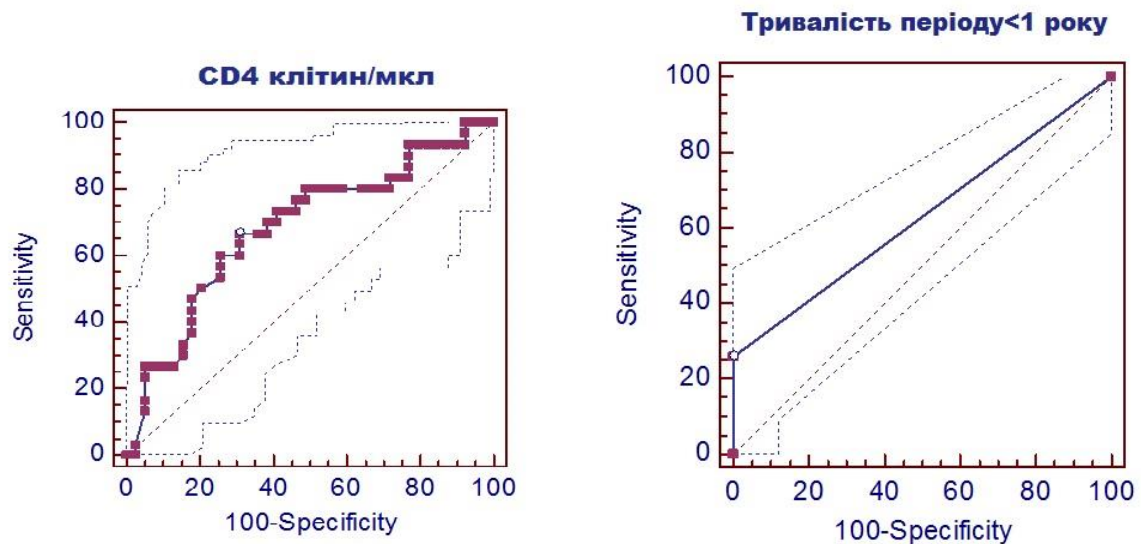


Рисунок 7.7 – ROC-криві для визначення оптимальних критеріїв прогнозування імовірності розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС за показниками CD4 клітин у крові та тривалості періоду від встановлення ВІЛ-статусу до розвитку 4 стадії

Таблиця 7.6 – Показники оцінки імовірності розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС за даними генетичних та імунологічних досліджень

Показник	ROC-аналіз			Логіт-аналіз	Аналіз Вальда
	Діапазон значень	AUC (95% CI)	ЧТ/СП (%)	OR (95% CI)	Бал (Б)
CD4+, клітин/мкл	< 80	0,683 (0,560-0,790)*	66,7/ 69,2	4,50 (1,59-12,70)	+3
Тривалість періоду від встановлення ВІЛ статусу до розвитку 4 стадії, роки	< 1	0,629 (0,505-0,742)*	25,8/ 100	33,4 (1,41-79,72)	+13
DRB1*01	поліморфізм гомозигота	0,576 (0,452-0,693)	29,0/ 84,6 9,7/ 100	2,42 (0,89-6,60)	+3 +8
DRB1*16	поліморфізм гомозигота	0,545 (0,422-0,665)	25,8/ 82,1 6,5/ 100	1,82 (0,67-4,98)	+2 +6

Примітки: * – прогностична значимість діапазону значень (p); OR (95% CI) – відношення шансів; Бал – прогностичний коефіцієнт

На підставі сумарного балу отримано рівняння логістичної регресії (ф. 7.1),

де z – результативна ознака, за тотожністю: $1,59-0,378 \cdot \Sigma Б$. Створена модель логістичної регресії адекватна вихідним даним за критерієм χ^2 Пірсона ($\chi^2=26,0$, $p<0,001$) та рівнем значущості коефіцієнтів регресії за критерієм Вальда ($p<0,001$).

За показниками логістичної регресії розраховані граничні значення сумарного балу для класифікації ступеня ризику інфекційного ураження ЦНС, асоційованого з ВІЛ-інфекцією: якщо $\Sigma Б < 2$, то ризик низький (імовірність $P_{\text{нз}} \leq 0,26$); якщо $+2 \leq \Sigma Б \leq +3$ – ризик помірний ($P_{\text{нз}} < 0,50$); якщо $+4 \leq \Sigma Б \leq +9$ – ризик високий ($P_{\text{нз}} 0,50-0,89$); якщо $\Sigma Б \geq 10$ – ризик дуже високий ($P_{\text{нз}} \geq 0,90$) (рис. 7.8).

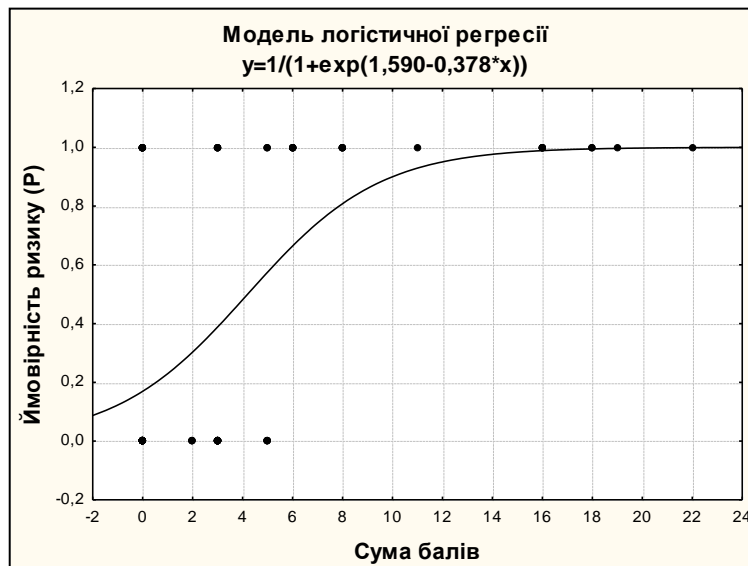


Рисунок 7.8 – Залежність теоретичної імовірності розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС від сумарного балу, розрахованого за показниками генетичного та імунологічного досліджень

Отже, алгоритм, що враховує показники генетичного та імунологічного досліджень, а також випадки пізнього звернення за медичною допомогою, дозволяє прогнозувати високий ризик розвитку захворювань ЦНС, асоційованих з ВІЛ-інфекцією, за сумарною бальною оцінкою 4 показників з прогностичною точністю 78,6 %, чутливістю – 64,5 %, специфічністю – 89,7 %.

Резюме.

Встановлена прогностична значущість показників периферійної крові (рівней гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів), β 2-МГ, абсолютної кількості ТЛ і CD4+ ТЛ (ТЛХ), показника вірусного навантаження РНК ВІЛ для оцінки ризику розвитку інфекційних уражень головного мозку у хворих з ВІЛ-інфекцією.

Створений з урахуванням цих факторів алгоритм раннього прогнозування демонструє високі показники чутливості (87,2 %), специфічності (86,8 %) та точності прогнозу (87,0 %), дозволяє оцінити індивідуальний ризик, виявити пацієнтів з несприятливим прогнозом для проведення профілактичних і лікувальних заходів.

Результати дослідження показали, що підвищений ризик несприятливого перебігу ВІЛ-асоційованої інфекції ЦНС за результатами ROC-аналізу прогнозується при концентрації основного білка мієліну у спинномозковій рідині понад 2 нг/мл – площа під ROC-кривою $AUC=0,768\pm0,072$ ($p=0,002$), що забезпечує чутливість тесту 68,4 %, специфічність – 75,9 %, точність – 72,9 %. Виявлено, що цінність ОБМ по відношенню до прогнозу захворювання підсилюється комплексним використанням разом з вірусним навантаженням ВІЛ РНК у СМР, урахуванням віку пацієнта та тривалості періоду від первинної детекції ВІЛ до маніфестації неврологічних захворювань. Створена на основі отриманих даних математична модель має високі показники ефективності методу прогнозування: чутливість – 84,2 %, специфічність – 82,8 %, точність прогнозу – 83,3 %.

Ще одним перспективним прогностичним маркером виявився інтерферон- γ . За результатами ROC-аналізу було встановлено, що високий ризик несприятливого перебігу ВІЛ-асоційованої інфекції ЦНС прогнозується при концентрації ІФН- γ у спинномозковій рідині понад 4,0 пг/мл – площа під ROC-кривою $AUC=0,780\pm0,067$ ($p<0,001$). що забезпечує чутливість тесту 89,5 %, специфічність – 65,5 %, точність – 75,0 %.

Враховуючи отримані дані, нами побудована ще одна багатofакторна модель, яка враховує дані про стать пацієнта, тривалість періоду від виявлення

ВІЛ до неврологічних проявів, дані дослідження в спинномозковій рідині експресії ОБМ та гамма-інтерферону, що значно підвищило показники ефективності методу прогнозування ризику смертності: чутливість – 86,2 %, специфічність – 89,5 %, прогностична точність – 87,5 %. Враховуючи, високу летальність пацієнтів з ВІЛ, часто обумовлену розвитком неврологічних уражень, запропоновані математичні моделі здатні допомогти у вирішенні проблеми профілактики та обґрунтуванні обсягів своєчасної медичної допомоги.

Прогностичну цінність щодо виявлення схильності ВІЛ-позитивних осіб до розвитку неврологічних патологій мають алельні варіанти генів DRB1*01 і DRB1*16 та їх асоціації з імунологічними (рівень CD4+ТЛ у крові менше 80 клітин/мкл) та клініко-анамнестичними характеристиками (тривалість періоду від первинної детекції ВІЛ до переходу захворювання у 4 стадію менше 1 року). Створений математичний алгоритм дозволяє прогнозувати ризик ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС 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.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:

1. 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.

2. Литвин К. Ю. Діагностична значимість визначення основного білка мієліну в спинномозковій рідині при ВІЛ-асоційованих інфекціях ЦНС. *Медичні перспективи*. 2018. №2. С. 71-78.

3. 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.

4. Литвин К. Ю. Клінічна роль В2-мікроглобуліну спинномозкової рідини при ВІЛ-асоційованих неврологічних захворюваннях. *Міжнародний медичний журнал*. 2018. №2. С. 68-73.

5. Патент № 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)*.

6. Патент № 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)*.

7. Патент № 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 № u 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)*.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

ВІЛ-інфекція та захворювання, асоційовані з розвитком синдрому набутого імунodefіциту - найважливіша довгострокова проблема охорони здоров'я в сучасному світі через високу захворюваність та смертність.

Високий рівень інвалідизації, значне погіршення якості життя, суттєві економічні збитки внаслідок залучення в епідемічний процес великої кількості осіб працездатного віку обумовлюють соціальну значимість проблеми [12, 18, 24, 403, 405]. Згідно даних Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України, на початок 2018 року в країні зареєстровано 141371 ВІЛ-інфікованих громадян, з яких більше третини це хворі на СНІД [24]. Кількість ВІЛ-інфікованих осіб серед населення України більш ніж 0,63 %, при цьому один з найбільших рівнів поширеності ВІЛ-інфекції реєструється серед населення Дніпропетровської області [23, 24]. Вважається, що близько половини ВІЛ інфікованих не знає про свій статус, а серед тих, хто перебуває на диспансерному обліку, значною залишається кількість осіб неохоплених імунологічними обстеженнями [2, 70, 71]. Все це призводить до зростання числа пацієнтів, які починають лікуватись тільки з маніфестацією важких опортуністичних інфекцій.

Сучасна система епідемічного нагляду за випадками ВІЛ/СНІД в Україні на сьогоднішній день достатньо розвинута, містить оцінку різних факторів впливу на розвиток епідемії та враховує динаміку, пов'язану з використанням АРТ. Рекомендації щодо протидії ВІЛ/СНІД включають залучення більшої кількості осіб до дослідження та підвищення рівня медичної та соціальної допомоги [2, 15, 17, 70].

Відомо, що провідною причиною летальності пацієнтів з ВІЛ/СНІД є опортуністичні інфекції, головною мішенню для яких часто стає центральна нервова система. Доведено, що захворювання ЦНС розвиваються з часом у близько 70% хворих з ВІЛ-інфекцією. Ці захворювання значно збільшують ризик летальності, призводять до інвалідизації та суттєво погіршують якість життя пацієнтів з ВІЛ [17, 31, 154, 252, 412]. Однак, не зважаючи на це, офіційної

статистичної інформації відносно ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС немає, не вивчена структура цих захворювань і особливості їх розповсюдженості залежно від рівня епідемічних показників ВІЛ-інфекції в регіоні. Ті дані, які існують, свідчать про суттєві відмінності поширення опортуністичних захворювань нервової системи в різних країнах та регіонах світу [16, 27, 158, 195, 363], часто маючи зв'язок з економічним рівнем країни та показником поширення ВІЛ-інфекції.

В багатьох випадках первинне потрапляння пацієнтів з ВІЛ-асоційованими ураженнями головного мозку в неврологічні відділення з діагнозами, які не пов'язують з імуносупресією, призводить до затримки призначення АРТ. Проблему, на наш погляд, може вирішити створення єдиного реєстру таких пацієнтів на кшталт реєстру хворих з хронічними гепатитами, а також мультидисциплінарний підхід у вирішенні питання своєчасного виявлення ВІЛ-інфекції, що може бути результативним завдяки активному впровадженню скринінгової діагностики ВІЛ [17]. Означене вище закономірно буде сприяти також якісній профілактиці ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС, а у разі їх розвитку, значному підвищенню ефективності лікування.

В сучасній літературі серед причин, які впливають на розвиток та перебіг ВІЛ-інфекції та ВІЛ-асоційованих захворювань нервової системи, автори наводять демографічні фактори. Але дані є достатньо суперечливими, зокрема, відносно гендерного впливу. Так робота М. L. Carvour та співавт. (2015) [171] демонструє гірший прогноз щодо ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС у жінок, проте, I. Jarrin та співавтори (2008) [261] визначають у жінок більш повільний перебіг ВІЛ-інфекції та розвитку СНІД. Результати роботи Т.І. Коваль [37] свідчать про високий ризик летального наслідку ВІЛ-інфекції у чоловіків та у людей, які вживають наркотики ін'єкційно. М. Д. Чемич та співавт. [103] (2016) припускають залежність перебігу ВІЛ-інфекції від шляху передачі збудника, визначивши більшу частоту органічних уражень ЦНС при інфікуванні статевим шляхом.

Вагомим фактором впливу на структуру, розвиток і прогноз ВІЛ-інфекції та ВІЛ-асоційованих захворювань центральної нервової системи признаний вік пацієнта. Останнім часом, завдяки АРТ, збільшилась тривалість життя осіб з ВІЛ-інфекцією і, відповідно, зросла кількість інфікованих ВІЛ пацієнтів старше 50 років [405]. Результати багатьох досліджень свідчать про появу вікових особливостей у осіб старше 50 років [142, 143, 379, 424].

Значний вплив на патогенез ВІЛ-асоційованих захворювань має ступінь вірусної реплікації ВІЛ [283]. Роботи, які присвячені цьому питанню доводять, що при високому рівні ВІЛ РНК у СМР пацієнти схильні до більш важкого перебігу неврологічних захворювань, а також до активного розвитку ВІЛ-асоційованих нейрокогнітивних розладів [79, 94, 211]. Дослідження [205, 288] свідчать, що рівень ВІЛ-1 РНК у СМР не завжди корелює з даним показником плазми крові за рахунок, як можливої персистенції вірусу так і доведеної реплікації ВІЛ в нервовій системі.

Головним фактором, який пригнічує вірусну реплікацію ВІЛ, є антиретровірусна терапія. На сьогоднішній день вважається доцільною оцінка ступеню проникнення препаратів АРТ через гематоенцефалічний бар'єр при лікуванні пацієнтів з ВІЛ-асоційованими неврологічними ураженнями [288]. В той же час, результати, які доводять покращення нейрокогнітивної функції при використанні препаратів АРТ з більшим індексом проникнення і ЦНС, є достатньо суперечливими з точки зору можливого нейротоксичного ефекту цих препаратів [287]. У 20-40 % пацієнтів, які приймають АРТ, в перші місяці від початку лікування, може розвинутися запальний синдром відновлення імунної системи (ЗСВІС), який, може проявлятися маніфестацією нейроінфекцій [163] та потребує особливих підходів до лікування.

Складна епідемічна ситуація з ВІЛ інфекцією та СНІД в країнах з обмеженими економічними можливостями вимагає пошуку біомаркерів захворювань ЦНС, які можна використовувати в умовах обмежених ресурсів [320].

Відомо, що імунна активація в мозку відбувається за участю посередників, які виробляються мікроглією, що індукує продукцію цитокінів у тому числі інтерферону- γ [267, 422]. Дослідження демонструють роль цього цитокіну при розвитку токсоплазмозного енцефаліту, а також при нейроінфекціях у імунокомпетентних осіб [21, 86, 278].

Економічно доступним є також визначення $\beta 2$ -мікроглобуліну, в якості маркеру імунної активації при ВІЛ-інфекції: підвищення цього білку пов'язують із прогресуванням ВІЛ та ризиком смерті [241, 244, 414]. Визначена інформативність динаміки рівня $\beta 2$ -МГ в СМР при різній патології ЦНС [3, 202], що припускає його маркерну ефективність при ВІЛ-асоційованих ураженнях головного мозку.

Зміни концентрації основного білка мієліну відображують процеси дегенерації мієліну [144, 418, 420], які можуть спостерігатись в ЦНС при ВІЛ-інфекції, тому цей маркер був обраний для вивчення його клініко-патогенетичної ролі при ВІЛ-асоційованих ураженнях головного мозку [418].

Вважається, що найбільший вплив на розвиток та темпи прогресування ВІЛ-інфекції має контроль з боку головного комплексу гістосумісності (major histocompatibility Complex - МНС). Особливий інтерес являють результати досліджень предикторних можливостей поліморфізму HLA-DRB1 [271, 345].

Враховуючи вищезначене, ми поставили собі мету 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.

Для вирішення поставлених у роботі завдань було проведено дослідження 701 особи, з яких: 674 –пацієнти з підтвердженою ВІЛ-інфекцією, у тому числі 451 хворий (основна група дослідження) з четвертою клінічною стадією ВІЛ-інфекції та неврологічними захворюваннями ЦНС, з причини маніфестації яких пацієнти були госпіталізовані у відділення міської клінічної лікарні №21

ім. Є. Г. Попкової м. Дніпра (м. Дніпропетровськ) та обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом в період з 2010 по 2017 рік та 31 хворий, який знаходився на момент 2017 року під амбулаторним спостереженням у Дніпропетровському міському та обласному центрах профілактики та боротьби зі СНІДом і мав в анамнезі перенесені у різні терміни захворювання ЦНС. Також з метою виявлення когнітивної дисфункції до дослідження були залучені 95 ВІЛ-інфікованих пацієнтів групи амбулаторного спостереження, які не мали на час обстеження неврологічних проявів. 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 статистично не відрізнялись за демографічними показниками від загальної групи ВІЛ-інфікованих пацієнтів із захворюваннями ЦНС.

Проведений 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 прогностичні рівні захворюваності на СНІД в Україні у 2018-2020 рр. 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.

Зростання первинних випадків захворюваності на ВІЛ/СНІД призводить до збільшення контингенту таких хворих. Розраховані за рівняннями регресії прогнозні 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 прогнозні 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 залишалась 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, що обумовлювало високу летальність.

Щорічно в Україні від СНІД в період 2005-2017 рр. помирало у середньому $6,8 \pm 0,4$ осіб на 100 тис. населення, у Дніпропетровській області цей показник був значно гіршим: $21,5 \pm 2,1$ на 100 тис. населення. Прогнозні рівні смертності від СНІД в Україні у 2018-2020 рр. становлять в середньому $8,01 \pm 0,16$ випадків на 100 тис. населення на рік; у Дніпропетровській області – $33,7 \pm 0,99$ на 100 тис. щорік.

Розрахунок розвитку епідемії ВІЛ-інфекції та СНІД в Дніпропетровській області відображує ситуацію з опортуністичними захворюваннями та має важливе значення задля посилення профілактичних заходів та планування необхідних медичних потреб.

Високі рівні захворюваності та смертності, пов'язані зі СНІД в Дніпропетровській області обумовили необхідність детального дослідження однієї з найважливіших причин погіршення стану пацієнтів з імуносупресією – ВІЛ-асоційованих інфекційних уражень центральної нервової системи (головного мозку).

Враховуючи відсутність даних офіційної національної та регіональної статистики цих уражень, був поведений 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. Аналіз показав, що 260 (57,6 %) пацієнтів 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), що відповідає даним дослідження [37], яке визначив чоловічу стать та парентеральний шлях передачі ВІЛ-інфекції у якості незалежних предикторів прогресування ВІЛ-інфекції.

У значної кількості пацієнтів мало місце пізнє діагностування ВІЛ-інфекції та, відповідно, пізнє звернення до лікаря: у 44,1 % ВІЛ-інфекція була виявлена менш ніж за рік або одночасно з маніфестацією неврологічного захворювання, здебільшого це були пацієнти, які померли у лікарні – 118 (61,8 %) проти 81 (31,2 %) ($p<0,001$ FET), що суттєво знизило шанси щодо успішного лікування. Така значна кількість випадків пізньої діагностики ВІЛ співпадає з даними офіційної статистики [23, 24] та результатами інших спостережень [2, 12, 26, 71] щодо випадків ВІЛ/СНІДу. Так, у дослідженні Л. А. Дзяк та співавт. (2011) [26] відзначено, що при надходженні в нейрохірургічне відділення Дніпропетровської обласної лікарні тільки 2 з 19 пацієнтів з ВІЛ-асоційованими неврологічними ураженнями знали про свій ВІЛ-статус.

З усіх 191 померлих від неврологічних захворювань ВІЛ-інфікованих пацієнтів тільки 32 (16,8 %) отримували АРТ до маніфестації клінічних проявів патології ЦНС. Пізній початок антиретровірусної терапії визначений також і при дослідженні загальної когорти пацієнтів з ВІЛ-інфекцією в Дніпропетровській області: результати роботи вказують, що більше половини хворих починають лікування на стадії СНІД, що закономірно призводить до прогресування хвороби з негативним наслідком [127].

Таким чином, за даними нашого дослідження, визначений більший ризик летального наслідку від захворювань ЦНС у ВІЛ-позитивних 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).

Шлях трансмісії ВІЛ-інфекції був відомий у 323 пацієнтів (71,6 %), з яких 139 (30,8 %) склали особи, які були інфіковані статевим шляхом, та 184 (40,8 %) – парентеральним при ін'єкційному вживанні наркотиків (ЛВНІ). Така значна кількість (28,4 %) невизначеного шляху передачі інфекції, може бути пов'язаною з пізнім у багатьох випадках виявленням ВІЛ, важким станом пацієнтів та неможливістю уточнення епідеміологічного анамнезу, що підтверджується значно більшою кількістю невизначеного шляху передачі у пацієнтів, які померли – 77 (40,3 %), у той час, як серед хворих, які були виписані з покращенням, такий відсоток був вдвічі меншим (19,6 %; $p < 0,001$ FET). Слід відзначити, що у Західній та Центральній Європі за даними офіційної статистики також спостерігається високий відсоток невідомого шляху передачі – відповідно, 22,1 % та 39,7 %, в той час, як в Східній Європі цей відсоток значно менший (3,8 %) [215], що може бути результатом віднесення в деяких випадках невизначеної трансмісії до статевої. Дослідження Н. В. Шепилевої та співавт.(2015) [109], що проводилось у Харкові, також показало значний відсоток невизначеного шляху передачі серед хворих з опортуністичними захворюваннями.

За результатами досліджень лабораторних показників у пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС визначено, що 52,5 % хворих, у яких рівень CD4+ Т-лімфоцитів не перевищує 50 клітин/мкл, мають у 2,23 рази вищу ймовірність летального наслідку (95% CI 1,50-3,32) ($p < 0,001$ FET) та, навпаки, рівень CD4+ ТЛ понад 100 клітин/мкл зменшує шанси померти від ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС (OR=0,31; 95% CI 0,19-0,52).

Більш високе ВН ВІЛ РНК в плазмі крові також частіше відзначалось у пацієнтів, які померли в результаті захворювання – 5,65 (IQR 5,15-6,05) Lg коп/мл проти 4,76 (IQR 1,60-5,49) Lg коп/мл ($p < 0,001$ U) у пацієнтів, які були виписані з покращенням стану, що співпадає з даними інших досліджень про роль імунологічних та вірусологічних предикторів ВІЛ-інфекції [34, 106, 303, 315].

Знайдені відмінності між середнім вмістом білка та глюкози в СМР пацієнтів з надважким перебігом захворювання і летальним наслідком 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 ($p=0,066$ та $p=0,016$) можуть бути пов'язаними із більшістю серед померлих пацієнтів з ураженням мозку мікобактеріальною інфекцією, для якого гіпоглікорахія та гіперпротеїнарахія є більш типовою.

В структурі захворювань ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів переважали опортуністичні інфекційні захворювання, зокрема туберкульоз нервової системи (37,3 %), церебральний токсоплазмоз (29,9 %), грибкові ураження ЦНС, у т.ч. криптококоз, кандидоз та неуточнені дріжджоподібні мікотичні інфекції (17,1 %), ураження, зумовлені Епштейна-Барр вірусом (10,6 %). Переважання туберкульозу нервової системи серед госпіталізованих пацієнтів у нашому дослідженні віддзеркалює неблагополучну ситуацію з цим захворюванням в Східній Європі, де на початок 2017 року легеневий туберкульоз складав 16 % всіх опортуністичних захворювань, а екстрапульмонарні прояви діагностувались в 10 % випадків [429]. Аналіз структури ВІЛ-асоційованих захворювань в Дніпропетровському регіоні показав певні відмінності від результатів спостережень в інших регіонах України [23, 24, 27, 40, 107]. Різниця питомої ваги різних збудників опортуністичних захворювань серед етіологічних чинників ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС, насамперед туберкульозу, пов'язана з епідеміологічною ситуацією з цим захворюванням та ВІЛ-інфекцією в регіонах України, про що свідчать дані офіційної статистики [24]. Рівень захворюваності на позалегенеєвий туберкульоз в Дніпропетровській області – один з найвищих в Україні [84]. Інтенсивний показник захворюваності на ВІЛ + туберкульоз в Дніпропетровській області у 2017 році в 1,7 рази перевищував аналогічний показник по Україні і був у 5,2 разів більшим ніж у Харківській області, яка найбільш зіставна по загальній чисельності населення і по кількості місцевих та сільських мешканців та у 9 разів перевищував показники в західних областях України [24, 25].

Незначна кількість пацієнтів з пухлинними ($n=7$) та цереброваскулярними захворюваннями ($n=9$) не відображає в повній мірі ситуацію з їх поширенням серед хворих на ВІЛ, зважаючи на лікування пацієнтів з цією патологією в лікарнях іншого профілю [26, 30, 44].

Встановлено, що високий ризик летального наслідку асоціюється з туберкульозом 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; $p=0,088$). Отримані результати, узгоджуються з даними літератури, які доводять, що МБТ та ВІЛ діють синергічно, прискорюючи зниження імунологічних функцій і призводять до швидкої смерті пацієнта у разі відсутності лікування [145, 341, 262] та даними, які свідчать про важкий перебіг ЦМВ інфекції у пацієнтів з ВІЛ [375].

В 20,2 % випадків серед захворювань ЦНС у госпіталізованих пацієнтів мала місце коморбідність у вигляді поєднання двох та трьох різних уражень нервової системи. Переважна більшість пацієнтів з декількома ураженнями ЦНС (61,5 %) померли. Коморбідність збільшила ризик летального наслідку в 2,67 рази (95 % CI 1,66-4,29; $p<0,001$). Найчастіше мало місце поєднання туберкульозу нервової системи з грибковим менінгоенцефалітом – 29,7 %, що призвело до збільшення кількості летальних випадків: померли 70,4 % хворих ($p=0,006$ FET). Зв'язок негативного наслідку захворювання з коморбідністю демонструють дослідження інших авторів [45].

У 11 пацієнтів маніфестація захворювань ЦНС була розцінена, як прояв запального синдрому відновлення імунної системи (ЗСВІС) у перші 3 місяці призначення АРТ. В більшості випадків спостерігалась маніфестація токсоплазмозного енцефаліту та туберкульозу по 4 випадки. За даними літератури, найбільш частим проявом ЗСВІС, як і в нашому спостереженні, є туберкульоз [322, 358, 414], але значно рідше, за результатами інших досліджень

зустрічається токсоплазмозний енцефаліт [163, 263, 337], що можна пояснити своєчасним призначенням медикаментозної профілактики токсоплазмозу. Медіана CD4+ ТЛ на початку призначення АРТ у пацієнтів з розвитком ЗСВІС дорівнювала 50,0 (IQR 22,0-94,0) клітин/мкл, що є фактором, який збільшує ризик розвитку означеного синдрому [322]. Більшість пацієнтів використовувала у складі АРТ ламівудин (82 %) та тенофовир (54 %). 91 % пацієнтів були виписані з покращенням стану.

Враховуючи щорічне зростання питомої ваги осіб старше 50 років серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів та можливий вплив вікових змін організму на перебіг ВІЛ-інфекції і, пов'язаних з нею захворювань, постало питання про необхідність вивчення особливостей ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС та ризиків щодо прогнозу у пацієнтів старше 50 років.

В результаті дослідження в цій віковій групі було визначено: тенденцію до більш високого показника летальності - 50,9 % проти 41,2 % в групі осіб більш молодшого віку ($p=0,186$ FET); домінування статевого шляху інфікування ($p=0,012$ FET), низький рівень охоплення антиретровірусною терапією (АРТ): 22,6 % проти 41,7 % пацієнтів більш молодшої групи ($p=0,007$ FET), який у осіб старше 50 років корелював з меншою тривалістю спостереження ($r_s=+0,35$; $p<0,001$) за рахунок пізнього виявлення ВІЛ. Враховуючи коротший період від встановлення ВІЛ статусу до маніфестації неврологічних захворювань та низьке охоплення АРТ у пацієнтів старше 50 років, закономірним виявилось більш високе вірусне навантаження ВІЛ РНК ніж у молодших осіб (медіана lg РНК ВІЛ– 5,72 (IQR 4,76-5,86) копій/мл проти 4,90 (IQR 2,03-5,61) копій/мл при $p=0,049$ U).

Приймаючи до уваги існуючі дані про високу прихильність цієї вікової групи осіб до АРТ [181] та те, що при своєчасному призначенні АРТ літні пацієнти можуть досягнути імунологічного та вірусологічного успіху аналогічного більш молодим особам [401], обов'язковим повинно бути вирішення питання ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в цій віковій категорії.

Дослідження показало, що ВІЛ-інфіковані хворі старше 50 років мають в 3,78 (95 % СІ 1,37-10,45; $p < 0,05$) рази більші шанси розвитку прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії, що співпадає з результатами інших робіт [420] та у 2,20 (95 % СІ 1,02-4,74; $p < 0,05$) рази більші шанси ЕБВ-енцефалітів, що імовірно, пов'язане з тим, що старіюча імунна система, навіть у осіб без ВІЛ, характеризується експансіями CD8⁺ Т-клітин та супресією вірус-специфічного імунітету і не може контролювати реактивацію ЕБВ і ЦМВ [275, 386]. У пацієнтів старше 50 років у 3,99 (95 % СІ 2,17-7,32; $p < 0,001$) рази частіше, ніж у більш молодих ВІЛ-інфікованих пацієнтів, спостерігались грубі когнітивні порушення, які, навіть, на тлі прийому АРТ розвивалися значно частіше, ніж в групі більш молодих осіб (58,3 % проти 25,3 %, $p = 0,020$ FET). Прогресування когнітивних порушень з віком у пацієнтів з ВІЛ доводять інші автори [147, 236]. Причиною можуть бути деякі зміни, пов'язані зі старінням: стан проникності ГЕБ [164] та вікові зміни в тканині мозку [251, 419], що вимагає подальшого вивчення. Також визначено тенденцію до розвитку цереброваскулярної патології (інсультів), що збігається з даними літератури [236, 325].

Отримані нами результати підкреслюють необхідність пильної уваги до означеної категорії осіб та вимагають індивідуалізації підходів до своєчасного виявлення та профілактики ВІЛ-інфекції і неврологічних уражень. Ефективним має бути окреме включення цієї когорти до системи епіднагляду, активне залучення осіб старше 50 років до опитування, визначення за його результатами груп підвищеного ризику з ВІЛ-інфекції та залучення до тестування.

Аналізуючи клінічну картину різних за етіологією уражень нервової системи, виявлена здебільшого неспецифічність клінічних проявів захворювання, що може бути пов'язаним з ко-інфекцією ЦНС у кожного п'ятого пацієнта (20,2 %). Встановлено, що несприятливий прогноз ВІЛ-асоційованих захворювань асоціюється з важким перебігом, який 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; $p < 0,001$), судомою (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 % CI 1,83-4,65; $p<0,001$), що узгоджується з даними іншого дослідження [295]. Такі клінічні прояви, за даними А.В. Сохань (2018) [92], асоціюються з важким перебігом нейроінфекцій також і у імунокомпетентних осіб.

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

При церебральному туберкульозі кількість хворих, які вижили та були переведені во фтизіатричні відділення, становила 26,8 % проти 73,2 % хворих, які померли. Така висока летальність могла бути пов'язаною з генералізованою формою інфекції в більшості випадків та, як свідчать інші спостереження, із можливим розвитком гострої токсичної енцефалопатії та церебральних васкулярних порушень [100]. Серед клінічних симптомів найбільш розповсюдженими у пацієнтів з церебральним туберкульозом були: головний біль – 63 пацієнти (37,5 %), лихоманка – 51 (30,4 %), менінгеальні симптоми – 35 (20,8 %), запаморочення та порушення координації – 38 (22,6 %), окомоторні порушення – 36 (21,4 %), порушення свідомості – 25 (14,9 %) (табл. 6), що узгоджується з висновком роботи Т.В. Тлустової (2015) [96] про можливість відсутності «класичних» симптомів ТБ менінгоенцефаліту у близько половини хворих з кількістю CD4+ менше 100 клітин/мкл.

У 31,5 % (проти 20,2 % в загальній групі) пацієнтів мало місце поєднання церебрального туберкульозу з іншими інфекційними ураженнями нервової системи, в тому числі, у 4,2 % пацієнтів в СМР було одночасно виявлено три збудники. Визначено тенденцію до збільшення кількості летальних випадків при поєднанні туберкульозу з ЕБВ інфекцією - померли 90,9 % ($p<0,001$ FET), та грибковою інфекцією – померли 70,4 % ($p=0,006$ FET) хворих. При одночасній наявності в СМР збудника туберкульозу та бактеріальної стрептококової та стафілококової інфекції у всіх 3 пацієнтів спостерігалась 100 % летальність.

Рівень CD4+ ТЛ серед ВІЛ-серопозитивних пацієнтів з туберкульозним ураженням ЦНС знаходився у межах від 0 клітин/мкл до 1024 клітин/мкл, що узгоджується з тим, що МБТ, на відміну від інших опортуністичних патогенів, можуть викликати захворювання у осіб з нормальним показником CD4+ ТЛ [381]; але слід відзначити значну перевагу випадків туберкульозу нервової системи, які виникли на тлі важкої імуносупресії: медіана (Me) CD4+ ТЛ - 43,5 кл/мкл (IQR 18,0-85,5).

Більш високе ВН при туберкульозі нервової системи, як і в групі неврологічних уражень в цілому, відіграло маркерну роль при несприятливому розвитку захворювання: показник у пацієнтів, які померли внаслідок захворювання склав 5,66 (IQR 5,12-5,99) Lg коп/мл, проти 3,66 (IQR 1,60-5,49) Lg ВІЛ РНК копій/мл у тих, хто був виписаний з покращенням стану ($p=0,001$ U). Вміст лейкоцитів у СМР варіював у широких межах – від 0 до 1700 клітин/мл (у випадку поєднання зі стафілококовим менінгітом), у середньому склав – 13,0 клітин/мл (IQR 3,0-115,0) без вірогідної залежності від наслідку захворювання ($p=0,333$ за U-критерієм). 40,5 % пацієнтів мали клінічні та лабораторні ознаки менінгіту. Рівні таких «традиційних» маркерів туберкульозного менінгіту, як протеїн та глюкоза в спинномозковій рідині пацієнтів з ВІЛ-асоційованим туберкульозом нервової системи не завжди були типовими для цього захворювання: вміст загального білку коливався від 0,03 г/л до 3,30 г/л, в середньому складав 0,33 г/л (IQR 0,23-0,66), а вміст глюкози у СМР був від 0,2 до 7,0 ммоль/л та в середньому дорівнював $2,25 \pm 0,11$ ммоль/л, що може бути пов'язаним в більшості випадків з важким станом пацієнтів та порушеннями інтратекального гомеостазу. Відсутність змін вмісту білка та глюкози в СМР та незначний плеоцитоз або його відсутність за даними дослідження В. Е. Бондарь та співавт., (2007) [6] є типовим для більшості хворих з важкою імуносупресією.

Отримані результати потребують поглиблення міждисциплінарної співпраці між інфекціоністами та фтизіатрами для ефективного вирішення проблеми діагностики та надання якісної медичної допомоги хворим на ко-інфекцію ВІЛ-туберкульоз.

На відміну від туберкульозу нервової системи, при церебральному токсоплазмозі (токсоплазмозному енцефаліті) переважна більшість (78,5 %) хворих була виписана з лікарні із покращенням стану, що обумовлено достатньо високою ефективністю триметоприму/ сульфаметоксазолу, який призначався через відсутність реєстрації в Україні рекомендованих міжнародними протоколами в якості першої лінії терапії піриметаміну+ сульфадіазину (в період спостереження та станом на 01.02.2016р. піриметамін, лейковорин, дапсон, атоваквон, не були зареєстровані).

Серед всіх пацієнтів з церебральним токсоплазмозом – 40,0 % інфікувались ВІЛ статевим шляхом, а 34,8 % – при ін'єкційному вживанні наркотиків. У 25,2 % неможливо було встановити шлях трансмісії ВІЛ.

Серед пацієнтів, які вижили, кількість тих, хто мав статевий шлях інфікування, склала 45,3 % проти 20,7 % ($p=0,019$ FET) у тих, хто помер внаслідок захворювання, що співпадає з даними інших досліджень, які свідчать про більшу летальність серед споживачів наркотиків [34, 37].

Найбільш розповсюдженими клінічними симптомами токсоплазмозу ЦНС були: головний біль – 45 пацієнтів (33,3 %), парези ЧМН і кінцівок – 59 (43,7 %), запаморочення та порушення координації – 62 (45,9 %), когнітивні порушення – 22 (16,3 %), дизартрія – 17 (12,6 %), підвищення температури $\geq 38,0$ і судоми – по 15 (11,1 %) пацієнтів, також у 2, 2 % хворих мали місце психічні розлади. Спектр клінічної симптоматики співпадає з іншими дослідженнями [20, 41, 83, 228] але має деякі відмінності частоти симптомів.

Більше ніж третина пацієнтів (31,9 %) на момент маніфестації неврологічних проявів токсоплазмозу або не знала про наявність ВІЛ інфекції, або цей діагноз був встановлений менш ніж за рік до появи неврологічних симптомів, переважно таке пізнє виявлення ВІЛ-інфекції спостерігалось у пацієнтів з летальним наслідком захворювання – 65,5 % проти 22,6 % ($p<0,001$ FET), чим пояснювалось низьке охоплення антиретровірусною терапією - тільки 13,3 % хворих приймали АРТ до маніфестації токсоплазмозу. 56,3 % пацієнтів з церебральним токсоплазмозом мали рівень CD4+ ТЛ менший 50 клітин/ мкл. Про

такий значний рівень імуносупресії у пацієнтів з токсоплазмозним ураженням головного мозку на момент госпіталізації свідчать результати інших досліджень [20].

В ході аналізу імунологічного статусу також визначено, що ризик летального наслідку у ВІЛ-інфікованих хворих з токсоплазмозним ураженням ЦНС при кількості CD4+ ТЛ менше 50 клітин/мкл зростає в 3,03 рази (95 % СІ 1,18-7,75). Медіана CD4+ ТЛ в період розвитку неврологічних захворювань у хворих з токсоплазмозом ЦНС склала 44,5 (IQR 21-100) клітин/ мкл, з них у пацієнтів, які померли, – 33 (15-44) клітин/ мкл проти 52 (25-106) клітин/ мкл в осіб, які вижили ($p=0,012$ U).

Ретроспективний аналіз 77 випадків мікотичних інфекцій ЦНС показав низький відсоток родової верифікації збудника – 55,9 %. *Candida spp.* було культурально підтверджено у 37 (48,1 %) пацієнтів; в 6 (7,8 %) випадках підтверджена наявність *Cryptococcus spp.*, інші грибкові агенти були розцінені, як невизначені дріжджі або дріжджіподібні мікози. Означене потребує покращення лабораторної діагностики, що може відбутись за умов підвищення кваліфікації лікарів-лаборантів щодо діагностики опортуністичних інфекцій та поширення можливостей використання тест-систем для виявлення криптококового антигену в СМР, які є високочутливими [410]. Про низьку інформативність (33,3 %) мікроскопії та культурального методу і значне підвищення ефективності діагностики з визначенням криптококового антигену у ВІЛ-інфікованих пацієнтів свідчать також результати роботи О.Л. Панасюк, Д.В. Говорової (2017) [81].

Найбільш поширеними клінічними проявами у пацієнтів з грибковою моноінфекцією були головний біль (23 з 24 пацієнтів - 95,8 %), координаційні розлади: запаморочення, хиткість ходи та невдалі координаційні тести (19 осіб - 79,2 %); позитивні менінгеальні симптоми (переважно ригідність м'язів потилиці) спостерігались у 10 (41,7 %) хворих; дефіцит черепних нервів у 8 (33,3 %); також спостерігались: порушення свідомості у 3 (12,5 %) випадках; когнітивні розлади – у 4 (16,7 %); порушення зору – у 3 (12,5 %) хворих; судоми–

у 3 (12,5 %) та дизартрія – також у 3 (12,5 %), у одного пацієнта (4,2 %) спостерігався тремор язика та також у одного пацієнта (4,2 %) визначалось тремтіння повік. Порушення координації, яке часто спостерігається у пацієнтів з основними опортуністичними інфекціями, за даними літератури, можуть бути пов'язані із мозочковою дегенерацією [282].

Таким чином, клінічні прояви грибкового ураження ЦНС виявилися неспецифічними, про що також повідомляється іншими авторами [13, 81]. Враховуючи аналогічний іншим збудникам підгострий початок захворювання, діагностика мікозів ЦНС може значно ускладнюватись.

Як і при інших опортуністичних нейроінфекціях, у значної кількості пацієнтів з мікозами ЦНС – у 47,5 %, тих, хто мав летальний наслідок та у 35,1 % тих, хто вижив, ВІЛ-інфекцію було діагностовано пізно, протягом того ж року або одночасно з появою проявів ураження ЦНС, з чим був пов'язаний низький відсоток призначення АРТ – 15,0 % померлих і 40,5 % серед тих, хто вижив ($p=0,020$ FET). У 62,3 % пацієнтів мікози центральної нервової системи перебігали на тлі важкої імуносупресії: $CD4^+$ ТЛ <50 клітин/мкл, з більш низьким середнім рівнем $CD4^+$ ТЛ серед пацієнтів, які померли ($p=0,173$ U), що також спостерігалось нами при іншій ВІЛ-асоційованій неврологічній патології.

Не визначено відмінностей в характеристиці плеоцитозу та гіпоглікорахії при менінгітах, викликаних грибковою інфекцією та МБТ, що співпадає з даними інших досліджень [13, 175], які свідчать про неможливість використання вмісту означених компонентів спинномозкової рідини для розмежування цієї патології. Середня концентрація білка в СМР у тих пацієнтів, хто вижив ($0,46\pm 0,06$) г/л, не відрізнялась від цього показника у пацієнтів, що померли ($p>0,05$). Рівень глюкози у СМР коливався у межах від 1,2 до 4,8 ммоль / л і також, суттєво не відрізнявся тих, хто помер і тих, хто вижив – ($2,43\pm 0,13$) ммоль/л проти ($2,71\pm 0,20$) ммоль/л ($p=0,229$ t).

Як показало «дерево» класифікації, побудоване за допомогою CRT-методу, серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які не отримують АРТ, з мікозами ЦНС та туберкульозом, ризик смерті склав 75 %, тоді як при комбінації мікозів з ЕБВ-

інфекцією цей відсоток становить лише 12,5 %. Серед ВІЛ-позитивних пацієнтів з грибковою інфекцією ЦНС, які отримували АРТ, за наявності ко-інфекції туберкульозу ризик смерті склав 50 %, в той час як у пацієнтів з АРТ та ЕБВ-інфекцією всі пацієнти вижили. Результати, пов'язані з прийомом АРТ та наявністю туберкульозу, узгоджуються з даними літератури, оскільки антиретровірусна терапія має відомий благотворний вплив на результати ВІЛ-асоційованих неврологічних ускладнень, а туберкульоз залишається вагомим фактором ризику смерті серед пацієнтів з ВІЛ [175, 429]. Не виключно, що в випадку поєднання ЕБВ та мікотичної інфекції ЦНС, активація клітинного імунітету ЕБВ, може вплинути на реакцію щодо агентів інших опортуністичних інфекцій. За даними спостереження [256], CD8 + Т-клітини здатні до опосередкованої протигрибкової активності проти *Cryptococcus neoformans*.

Дослідження випадків Епштейна-Барр вірусної інфекції ЦНС показало 10,6 % її поширеність серед інших збудників. У 75,0 % пацієнтів ЕБВ - інфекція ЦНС виявлялась на тлі глибокої імуносупресії, в більшості випадків (68,8 %) мало місце співіснування ЕБВ з іншими патогенами у СМР, що значно знижує ефективність лікування та діагностики за рахунок можливості асимптоматичного існування вірусу та маніфестації клінічної картини за рахунок іншого збудника. Значний відсоток ко-інфікування ЕБВ демонструють також інші роботи [273, 307, 421].

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. Дані клінічні випадки підтверджують ЕБВ-індукований характер лімфом [307, 432] та підкреслюють доцільність кількісного визначення ДНК ЕБВ для контролю ефективності лікування.

Дослідження показало, що бактеріальні гнійні менінгіти у ВІЛ-інфікованих пацієнтів характеризувались найбільшою кількістю хворих з

показником CD4+ <50 клітин/мкл (69,2 %), відповідно, таким саме високим відсотком летальних випадків (69,2 %) серед всіх ВІЛ-асоційованих захворювань нервової системи, помірним плеоцитозом (Me- 408,0 (165,6-853,0)) клітин/ мл, що при порівнянні з даними, які наводять в своїй роботі Д.А. Задирака і О. В. Рябоконт (2013) [35] значно нижче аналогічного показника у імунокомпетентних пацієнтів. А. В. Сохань (2018) [92] у своєму дослідженні також демонструє високі рівні плеоцитозу у ВІЛ-негативних хворих на бактеріальні менінгіти і менінгоенцефаліти та вказує, що низький рівень цитозу у СМР є прогностично несприятливою ознакою.

Здебільшого серед збудників бактеріальних гнійних менінгітів виявлялись *Staphylococcus haemolyticus* –у 5 з 13 хворих і *Streptococcus pneumoniae* –у 4 пацієнтів. по одному випадку виявлено *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pyogenes* та *Acinetobacter lwoffii*, яка характеризується високою резистентністю до існуючих антибактеріальних препаратів. Про переважання серед причин менінгітів *Streptococcus pneumoniae* та значну кількість неуточнених збудників свідчить дослідження Т. В. Чабан (2012), яке охоплює загальну когорту хворих на менінгіти, у тому числі без ВІЛ-інфекції [102].

Проведене дослідження когнітивної функції у 95 пацієнтів, у віці від 23 до 65 років (середній вік – 42,4±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 про те, що когнітивні розлади є загальною ознакою хронічної ВІЛ-інфекції [168, 355], в багатьох випадках не залежать від рівня імуносупресії [247] та можуть зберігатись при вірусному навантаженні, яке не визначається [314].

Використання означених тестів виявилось достатньо інформативним та є, на нашу думку, більш простим і доступним в умовах інфекційного відділення ніж інші тести для визначення ВІЛ-деменції [354].

Дослідження показало наявність кореляційних зв'язків між ступенем когнітивних порушень та: тривалістю АРТ – за шкалою MMSE $rs = -0,27$, $p < 0,01$, для тесту «малювання годинника» – $rs = -0,22$, $p < 0,05$; зниженням вірусного навантаження ВІЛ РНК в динаміці спостереження – для тесту MMSE $rs = +0,20$, $p < 0,05$; використанням ефавірензу, нейротоксичний ефект якого вважається суперечливим [181, 198], за шкалою MMSE $rs = +0,23$, $p < 0,05$, для тесту «малювання годинника» – $rs = +0,28$, $p < 0,01$; застосуванням замісної терапії (метадону) – для тесту «малювання годинника» – $rs = -0,41$, $p < 0,001$. Про позитивний вплив замісної терапії на різні ланки патогенезу ВІЛ у споживів наркотиків свідчать інші дослідження [34].

Використання долутегравіру, який, як вважається, також може мати нейротоксичний ефект [338], у нашому дослідженні на погіршення результатів тестування суттєво не вплинуло: коефіцієнт кореляції для MMSE становив $rs = +0,15$, $p > 0,05$, для тесту «малювання годинника» – $rs = +0,14$, $p > 0,05$.

Таким чином, результати дослідження когнітивної функції свідчать про більшу ефективність комплексного використання двох тестів

Враховуючи рекомендації ВООЗ та Європейського клінічного товариства зі СНІД (ЕАКС) (2016) [215] проводити скринінг для визначення когнітивних порушень і можливого комплексу ВІЛ-деменції та вразі встановленого діагнозу віддавати перевагу препаратам більш активним по відношенню до ЦНС, проведена оцінка сумарного індексу проникнення препаратів схем АРТ через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) (за S.Letendre (2008) [288], з доповненням 2014 р. згідно із запропонованою у роботі M. Robbins та співавт. (2016) системою [352]. Розрахунок базується 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).

Виявлено існування прямого вірогідного зв'язку результатів опитування зі зростанням CPE – $rs = +0,23$; $p < 0,05$ для тесту MMSE та тенденцію до покращення результатів зі збільшенням індексу проникнення препаратів схем через ГЕБ

($r_s=+0,17$; $p<0,10$) для тесту «малювання годинника», що узгоджується з результатом роботи J. Underwood, A. Winston (2016) [406]. У той же час, при збільшенні індексу CPE до 9 спостерігалась зворотна тенденція до погіршення результатів обох тестів, що може бути свідченням нейротоксичної дії препаратів з високим індексом проникнення в ЦНС.

Морфологічне дослідження змін тканини мозку, необхідність якого була обґрунтована наявністю клінічних паралелей між різними за етіологією ураженнями ЦНС, встановило крім специфічних ознак, характерних для конкретної етіології, спільні патологічні характеристики, серед яких: набряк тканини мозку, васкуліт, тигроліз ядер великих нейронів з процесами їх втрати, демієлінізація. Про наявність схожих змін свідчать результати гістологічних досліджень, наведених у роботах Т. В. Тлусової [96], В. Е. Бондарь та співавт. [6], О. В. Корж та співавт. [42]. Васкуліти, які були виявлені во всіх випадках опортуністичних інфекцій ЦНС, за даними спостережень [44, 99, 328, 335] у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є основою причиною частого розвитку інсультів в подальшому.

Слід відзначити, що при церебральному туберкульозі патологічні зміни були представлені переважно ексудативно-некротичним енцефалітом з великими ділянками казеозного некрозу, макрофагальною інфільтрацією, проліферацією астроцитів та вказаними вище ознаками. Роботи В. М. Козько (2013) [39], А. В. Бондаренко (2014) [5], Т. В. Тлусової (2015) [96] також демонструють, що означені характеристики є більш типовими для туберкульозу ЦНС, ніж «класичні гранульоми» з клітинами Пирогова-Лангханса.

На сьогоднішній день існують відомості, щодо впливу алелей генів на розвиток певних станів, у тому числі, прогресування ВІЛ-інфекції. Однак ці дані нечисельні та часто залежать від етнічного фактору. Означене викликало інтерес до проведення дослідження поліморфізму гену HLA-DRB1 II класу у пацієнтів Дніпропетровської області з ВІЛ-інфекцією та опортуністичними

захворюваннями і порівняння результатів з показниками здорових осіб Придніпровського регіону [67].

В ході дослідження з'ясувалось, що носії варіанту алелі DRB1*11 мають високий шанс захворювання на ВІЛ-інфекцію у $OR=3,06$ (1,66-5,65) при $p<0,001$ (FET) порівняно з ВІЛ негативними жителями регіону. Наявність ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС асоціювалась з більшою частотою, ніж при інших захворюваннях, визначення 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).

Виявлено, що збільшення ризику розвитку неврологічних захворювань мають носії алеля DRB1*01 чоловічої статі (53,8 % проти 17,9 %; $p=0,029$ FET), та носії алеля DRB1*16 жіночої статі (38,9 % проти 0,0 %; $p=0,026$ FET). У носіїв алелі DRB1*01 ($rs=+0,29$; $p<0,05$), DRB1*07 ($rs=+0,27$; $p<0,05$) спостерігався повільний розвиток ВІЛ-інфекції, в той час, як предиктором швидкого розвитку ВІЛ-інфекції виявився варіант алелі DRB1*15 ($rs=-0,28$; $p<0,05$). Тенденція до збільшення ризику токсоплазмозу визначена у носіїв алелей DRB1*01 (34,8 %), DRB1*15 (26,1 %) і DRB1*16 (34,8 %). Ризик розвитку токсоплазмозу у ВІЛ-позитивних пацієнтів з DRB1*13 нижче ($OR=0,09$ (0,01-0,75); $p=0,012$ FET), а у носіїв DRB1*16 – вище, ніж при туберкульозі ($OR=6,40$ (1,19-34,29); $p=0,032$ FET), що дозволяє враховувати ці дані при розмежуванні означених захворювань. Дослідження А. Н. De Sorrentino (2005) [196], яке свідчить про переважання варіанту алелі DRB1*08 серед хворих на церебральний токсоплазмоз, охоплює меншу групу дослідження та проводилось в іншій етнічній групі, що може також впливати на результат.

За результатами роботи, корисним для прогнозування перебігу захворювання ЦНС та диференційної діагностики туберкульозу виявився аналіз рівня ВІЛ РНК в СМР та плазмі крові, який показав, що шанси летального наслідку при значеннях вірусного навантаження ВІЛ РНК понад 5,1 Lg коп/мл у СМР зростають в 4,26 рази (95 % CI 1,15-15,73), у крові – в 7,09 рази (95% CI 1,22-41,13). Відповідні коефіцієнти кореляції становлять $rs=0,33$; $p<0,05$ для СМР і $rs=0,39$; $p<0,05$ для крові. Підвищення ризику неблагоприємного наслідку

захворювання зі збільшенням кількості ВІЛ РНК в СМР демонструє також робота Р. Christo (2015) [180].

Аналізуючи окремо вірусне навантаження ВІЛ РНК у СМР (ВН) при різних нозологічних формах, визначено, що при туберкульозі ЦНС цей показник вищий (медіана Lg ВН - 5,79 (4,16-6,09) коп/мл), ніж в інших групах, що відповідає даним досліджень [198, 305, 360] та свідчить про значну інтратекальну реплікацію ВІЛ у пацієнтів з туберкульозом [198].

Підвищення рівня ОБМ було пов'язане з пізнім визначенням ВІЛ-статусу та високим рівнем вірусного навантаження у СМР, що обумовило тяжкість захворювання та, відповідно, його летальний наслідок, а також дозволило розглядати цей білок, як ефективний предиктор несприятливого прогнозу: медіана показника вмісту ОБМ в СМР у пацієнтів з летальним наслідком захворювання в 2,9 рази перевищувала таку у тих, хто вижили – 4,00 (1,90-7,70) нг/мл проти 1,40 (0,99-2,00) нг/мл ($p=0,002$ U). Наявність прямого достовірного взаємозв'язку між вмістом ОБМ в СМР і летальністю підтвердив позитивний коефіцієнт кореляції – $r_s=+0,54$; $p<0,001$. У іншому дослідженні [11], яке проводилось у ВІЛ негативних пацієнтів з нейроінфекціями, підвищення вмісту ОБМ також асоціювалось з погіршенням стану пацієнтів.

Дослідження $\beta 2$ -МГ, як одного з найбільш доступних та ефективних маркерів імуноактивації в групах пацієнтів з різними клінічними стадіями ВІЛ-інфекції виявило значне перевищення відповідного показника у здорових осіб (у 8-9,5 рази; $p<0,001$) та стійку тенденцію до збільшення рівню $\beta 2$ -МГ по мірі прогресування захворювання – від 8,0 (6,3-9,0) мкг/мл при 1-2 стадії до 8,75 (7,1-9,5) мкг/мл при 3 стадії ($p<0,05$) і 9,0 (8,2-9,5) мкг/мл при 4 клінічній стадії ВІЛ ($p<0,001$ і $p<0,05$, порівняно з попередніми групами), що визначило його маркерну роль в прогресуванні ВІЛ-інфекції, а ще більш значне підвищення $\beta 2$ -МГ при появі неврологічних ускладнень передбачає його ефективність в якості маркеру патологічного процесу в ЦНС, про що свідчать результати іншої роботи [157.]. Також, у пацієнтів з ВІЛ-асоційованими неврологічними захворюваннями визначені суттєві відмінності всіх основних показників гематологічного та

імунологічного профілю у порівнянні з групою хворих, які не мали захворювань нервової системи, що узгоджується з даними існуючих досліджень, які свідчать, що анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія та ШОЕ в більшості випадків асоціюється з прогресуванням ВІЛ-інфекції [34, 38, 141, 206, 388].

За даними дослідження, рівень $\beta 2$ -МГ в крові і СМР у всіх ВІЛ-інфікованих хворих суттєво перевищував референсні показники з $p < 0,001$ і майже не залежав від перебігу хвороби. У хворих з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції рівень $\beta 2$ -МГ в крові прямо корелює з ШОЕ ($r_s = +0,42$; $p < 0,001$) та показником ВН ВІЛ РНК ($r_s = +0,23$; $p < 0,05$). Максимальні рівні показника в крові відзначались в групі пацієнтів з енцефалітами неуточної етіології – 11,0 (10,4-11,0) мкг/мл і з церебральним туберкульозом – 10,0 (8,4-11,0) мкг/мл, а мінімальні – при ураженні ЦНС токсоплазмозом – 8,3 (5,0-8,5) мкг/мл і вірусами: ЕБВ, ВПГ, ЦМВ – 8,4 (8,0-10,0) мкг/мл. За результатами кореляційного аналізу встановлено, що зміни $\beta 2$ -МГ у СМР хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС мали прямий зв'язок із вірусним навантаженням РНК ВІЛ у лікворі – $r = 0,38$; $p < 0,01$, а також з концентрацією означеного біомаркера в крові – $r_s = 0,44$; $p < 0,01$, що є значно менш інвазивним та, відповідно, більш доступним.

Враховуючи важливу роль інтерферону- γ (ІФН- γ) при ВІЛ-інфекції та при неврологічних захворюваннях [20, 86, 177, 364], доцільним виявився поглиблений аналіз вмісту цього цитокіну, як в крові так і в спинномозковій рідині пацієнтів з ВІЛ-асоційованими ураженнями нервової системи. Визначено суттєві розбіжності між рівнем ІФН- γ у СМР залежно від наслідку хвороби – медіана показника у померлих пацієнтів втричі перевищувала таку у хворих, які вижили ($p = 0,001$ за U-критерієм). Слід відзначити, що асоціація підвищеного рівня ІФН- γ з неблагоприємним наслідком захворювання встановлена нами до початку АРТ та етіотропного лікування захворювання ЦНС. Це важливо з точки зору значної лабільності вмісту ІФН- γ залежно від фази захворювання, термінів від початку терапії нейроінфекції [364] та рівня експресії активованих імунних клітин: CD4⁺ та CD8⁺, цитотоксичних лімфоцитів, натуральних кілерів і антиген-презентуючих клітин [66, 390]. Дослідження, які демонструють більш

високий рівень означеного цитокіну в СМР ніж в плазмі крові при захворюваннях ЦНС [232], здебільшого стосуються імунокомпетентних осіб, а результати обумовлені дією збудника переважно у межах нервової системи.

Встановлені прямі взаємозв'язки між вмістом ІФН- γ і вірусним навантаженням ВІЛ РНК, як у СМР ($rs=0,50$; $p<0,001$), так і в крові ($rs=0,46$; $p<0,01$) хворих з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС свідчать про маркерні можливості цитокіну відносно реплікативної активності ВІЛ.

За результатами ROC-аналізу визначена висока імовірність розвитку церебрального туберкульозу при підвищенні концентрації ІФН- γ у СМР до 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 %. Критерієм туберкульозного ураження у ВІЛ-інфікованих хворих може бути вміст ІФН- γ у 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 %. Значне підвищення вмісту ІФН- γ в крові та СМР при туберкульозному ураженні ЦНС узгоджується з даними інших досліджень [218].

Отримані результати роботи стали основою для створення 5 діагностичних алгоритмів.

Модель, створена на основі предикторних можливостей основного білка мієліну дозволяє на ранніх етапах оцінити індивідуальний ризик, виявити пацієнтів з несприятливим прогнозом для проведення профілактичних і лікувальних заходів, і має високі показники прогностичної точності. За допомогою логіт-регресійного аналізу було отримано рівняння регресії, яке дозволило обчислити імовірність летального наслідку за рівнем ОБМ у СМР пацієнта на індивідуальному рівні. 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 вище 0,277 (помірний ризик), при значеннях ≥ 4 нг/мл – ризик класифікується як високий.

Також в ході роботи було визначено, що найвищу чутливість до визначення імовірності розвитку ВІЛ-асоційованої інфекції ЦНС має зменшення абсолютної кількості Т-лімфоцитів (ТЛ) у крові нижче 620 кл/мкл, абсолютної кількості Т-лімфоцитів - хелперів (ТЛХ) нижче 85 кл/мкл, підвищення рівня вірусного навантаження РНК ВІЛ понад 9850 коп/мл. Також, високу прогностичну специфічність мали рівень гемоглобіну у крові ≤ 105 г/л (СП – 94,7 %), лейкоцитів – $< 3,65$ Г/л (СП – 84,2 %), тромбоцитів – < 178 Г/л (СП – 76,3 %), відносна кількість ТЛХ ≤ 7 % (СП – 84,2 %) і ТЛ < 45 % (СП – 97,4 %), рівень $\beta 2$ -МГ у крові $> 9,7$ мкг/мл (СП – 84,2 %).

З метою підвищення точності прогнозування імовірності розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС були побудовані багатофакторні математичні моделі, які враховували найбільш значущі зміни лабораторних показників крові. Для кожного показника було визначено оцінні бали (за результатами аналізу Вальда). Рівень гемоглобіну у крові оцінювали у +8 балів, якщо його концентрація сягає ≤ 105 г/л, у протилежному випадку – 0 балів. Рівень лейкоцитів $< 3,65$ Г/л оцінювали у +5 балів, рівень тромбоцитів < 178 Г/л – у +4 бали, абсолютну кількість ТЛ < 520 кл/мкл – у +6 балів, ТЛХ < 85 кл/мкл – у +7 балів, рівень $\beta 2$ -МГ у крові $> 9,7$ мкг/мл – у +6 балів, величину вірусного навантаження ВІЛ РНК у крові оцінювали у +2 бали, якщо кількість вірусу ВІЛ становить ≥ 4 Lg копій/мл.

Для диференційованого визначення ступеню важкості захворювання та, відповідно, високого ризику летального наслідку, запропонований алгоритм, в основі якого – система бальної оцінки ознак, яка включає стать, тривалість ВІЛ-статусу від встановлення 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 $> 5,1$, $\leq 5,1$ 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 (ΣB) < -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 періоду від встановлення 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 %.

Вибір моделей для прогнозування визначених подій може залежати від лабораторної доступності та надає можливість підвищити ефективність діагностики та прогнозування перебігу ВІЛ-асоційованих захворювань.

Таким чином, на основі результатів комплексного дослідження епідеміологічних та демографічних характеристик, особливостей клінічного перебігу, визначення ролі компонентів спинномозкової рідини, стану імунітету, реплікативної активності ВІЛ у ЦНС, морфологічних змін тканини головного мозку, в роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової проблеми – удосконалення діагностики і прогнозування розвитку та перебігу ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС, що має сприяти в подальшому плануванню ефективних профілактичних та лікувальних заходів.

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 $CD4+T$ -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 $rs = -0,27$; $p < 0,01$, для тесту «малювання годинника» – $rs = -0,22$; $p < 0,05$; зниженням вірусного навантаження ВІЛ РНК в динаміці спостереження – для тесту MMSE $rs = +0,20$; $p < 0,05$; застосуванням ефавірензу – за шкалою MMSE $rs = +0,23$, $p < 0,05$,

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-інфекцію 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 в 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 \geq 4 коп/мл). Високу прогностичну точність відносно розвитку неврологічних захворювань має рівень гемоглобіну \leq 105 г/л, лейкоцитів – $<$ 3,65 Г/л, тромбоцитів – $<$ 178 Г/л, відносна кількість CD4+ Т-лімфоцитів \leq 7 % і Т-лімфоцитів $<$ 45 %, рівень β 2-МГ у крові $>$ 9,7 мкг/мл.

9. Вірусне навантаження ВІЛ РНК у 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 β 2-МГ, ОБМ та ІФН- γ можуть розглядатися маркерами прогнозування ВІЛ і ураження ЦНС. Вміст β 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 β 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 (Ме CD4+ТЛ - 32 (10 - 64)) є предиктором прогнозу захворювання: при летальному наслідку захворювання Ме рівня ОБМ у СМР вища в 2,9 рази ($p<0,01$), а Ме 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 Т-лімфоцитів і CD4+Т-лімфоцитів; показник вірусного навантаження РНК ВІЛ; концентрація β 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+Т-лімфоцитів

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 і лікування пацієнтів з ВІЛ/СНІД рекомендовано використовувати розраховані прогнозні 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 Т-лімфоцитів $< 45\%$; 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.

6. 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Александріна, Т. А. (2012). Особливості епідемії туберкульозу в Україні. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, (2), 7-13.
2. Андрейчин М. А. (2014). Проблема ВІЛ-інфекції в Україні і участь лікарів загальної практики-сімейної медицини в її вирішенні. *Інфекційні хвороби*, 4 (78), С.7-12. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2014.4.3420>.
3. Бартлетт, Д., Галлант, Д., Фам, П. (2012) Клинические аспекты ВИЧ-инфекции [Мед. шк. Ун-та Джона Хопкинса]. - Москва : Р.Валент, 2012. 527 с.
4. Беляков, Н. А., Трофимова, Т. Н., & Рассохин, В. В. (2012). Диагностика и механизмы поражения центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции. *Медицинский академический журнал*, 12 (2), 56-67.
5. Бондаренко, А. В. (2014). Патоморфологічні особливості туберкульозного та Епштейна-Барр вірусного ураження ЦНС у ВІЛ-інфікованих. *Експериментальна і клінічна медицина*, (3), 25-30.
6. Бондарь, В. Е., Ветух, И. В., Филимонов, Ю. Д., & Саулкина, А. М. (2011). Патоморфоз туберкулезного менингита у больных ВИЧ инфекцией. *Международный неврологический журнал*, (4), 97-100.
7. Бугаєнко, Н. С., & Сергєєва, Т. А. (2014). Проблема СНІД-індикаторних інфекційних хвороб. *Проблемы экологии и медицины*, 18 (1-2), 34-39.
8. Волікова, О. А., Шостакович-Корецька, Л. Р., Литвин, К. Ю., Кушнерова, О. А., Шевельова, О. В., Кривуля, І. Г., ... & Петрашенко, І. І. (2017). Взаємозв'язок виникнення ко-інфекції туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з різними алелями локусу HLA DRB1. *Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах: матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів»*. Житомир, 2017, 24-25.
9. Волікова, О. О., Шостакович-Корецька, Л. Р., Литвин, К. Ю., Кушнерова, О.О.(2014). Використання β-2 мікроглобуліну та неоптерину для

прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції. *Проблеми військової охорони здоров'я: зб. наук. праць Української військово-медичної академії*. 42(2), 390-397.

10. Волікова, О. О., Шостакович-Корецька, Л. Р., Литвин, К. Ю., Кушнерова, О. А., Паннікова, Т. М., Донська, Ю. В., & Симонова, Н. В. (2017). Прогностичне значення β 2-мікроглобуліну у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. *Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях: матеріали науково-практичної конференції*. Київ. 2017, 25-26.

11. Гвоздецкая, М. Г., & Козько, В. Н. (2018). Критерии раннего прогнозирования исходов энцефалитов у ВИЧ-инфицированных лиц. *Клиническая инфектология и паразитология*, (3), 352-360.

12. Георгиева, Л., Марциновская, В., Кузин, И., Каранда, В. & Коновалова, В. (2016). Глобальное влияние эпидемии ВИЧ -инфекции: социально-демографические и медицинские аспекты. *Профілактична медицина*, 1-2 (26), 25-32.

13. Говорова, Д. В. (2017). Інвазивні мікози, викликані дріжджеподібними грибами роду *Candida spp.* і *Cryptococcus spp.*: особливості клініки, діагностики і лікування. *Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук*. НАМН України, ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського», Київ. 2017. 24с.

14. Гойда, Н. Г., & Ещенко, Е. Г. (2016). Гендерні аспекти у державній політиці протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні. *Український медичний часопис*.

15. Голубовская, О. А. (2013). Проблемы оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами в Украине. *Клиническая инфектология и паразитология*, (4), 8-12.

16. Голубовская, О. А., & Азаренко, И. С. (2013). Поражение центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции. *Клиническая инфектология и паразитология*, (1), 16-24.

17. Голубовська, О. А., Висоцька, О. І., & Безродна, О. В. (2017). Роль первинної медичної допомоги хворим на гемоконтактні інфекції (ВІЛ-інфекція та

гепатити В і С). *Інфекційні хвороби*, (1), 5-8. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.1>.

18. Гончаров, Д. Б., Губарева, Е. В., Кобец, Н. В., Домонова, Э. А., & Иевлева, Е. С. (2012). Токсоплазмоз при ВИЧ-инфекции: критерии реактивации инвазии. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, (4), 88-92.

19. Грижак, І. Г. (2017). Дослідження захворюваності на СНІД в популяції ВІЛ-інфікованих осіб та вплив на неї антиретровірусної терапії. *ScienceRise. Medical Science*, 1 (9), 49-52. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2017.91305>

20. Грижак, І. Г. (2016). Токсоплазмозова інфекція у ВІЛ-інфікованих осіб: особливості перебігу, діагностики, оптимізація лікування: *автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.13*; Держ. ВНЗ "Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України", Тернопіль, 2018, 44 с.

21. Губарева, Е. В., Гончаров, Д. Б., Домонова, Э. А., Сильвейстрова, О. Ю., Перегудова, А. Б., Тишкевич, О. А. & Шипулина, О. Ю. (2013). Использование иммунологических и молекулярно-биологических методов для диагностики церебрального токсоплазмоза при ВИЧ-инфекции. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*, (1), 7-12.

22. Гусеева, В. И., & Архипова, Ю. А. (2009). Поражение нервной системы при ВИЧ-инфекции. *Детские инфекции*, 8(1), 32-35.

23. Департамент охорони здоров'я Дніпропетровської облдержадміністрації, КЗ «Дніпропетровський обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом» (2017). ВІЛ-інфекція в Дніпропетровській області. *Інформаційний бюлетень*. 135 с.

24. Державна установа «Центр громадського здоров'я МОЗ України» (2018). *ВІЛ інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень*,(49), Київ, 2018.121с. URL: <https://phc.org.ua/uploads/documents/c21991/40fc8f955d5286e602e5ce1e8fac0fe2.pdf>.

25. Державна установа «Центр громадського здоров'я МОЗ України», ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України» (2018). *Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник*. Київ. 2018,105с.

26. Дзяк, Л. А., Зорін, М. О., Сірко, А. Г., Кирпа, І. Ю., Окуневич, Н. В., Гриценко, П. О., & Шпонька, В. І. (2011). Диференційоване лікування хворих з приводу СНІД-асоційованого вогнищевого ураження головного мозку. *Український нейрохірургічний журнал*, (1), 15-22.
27. Дикий, Б. М., Грижак, І. Г., Пришляк, О. Я., Дьоміна, Н. М., Грижак, Л. Р. & Федорів, М. В. (2014). Структура уражень нервової системи у ВІЛ-інфікованих осіб. *Інфекційні хвороби*, (2). <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2014.2>.
28. Дранник Г. Н. (2003). Клиническая иммунология и аллергология. М.: ООО «Мед. информ. Агенство», 2003. 603 с.
29. Євстигнєєв, І.В., Пісоцька, Л.А. (2010). Гематологічні прояви ВІЛ-інфекції. *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*, 5-6 (34-35), 40-44.
30. Евтушенко, С. К., & Деревянко, И. Н. (2006). НейроСПИД как одна из актуальнейших проблем современной практической неврологии. *Международный неврологический журнал*, 5 (9), 147-157.
31. Евтушенко, С. К., & Ефименко, О. М. (2015). Проявления поражения нервной системы у ВИЧ-инфицированных и стратегия дальнейшего наблюдения. *Международный неврологический журнал*, 4 (74), 20-26.
32. Егоров, А. М., Осипов, А. П., Дзантиев, Б. Б., & Гаврилова, Е. М. (1991). Теория и практика иммуноферментного анализа. Москва.: Высш. шк, 288 с.
33. Ермак, Т. Н., & Перегудова, А. Б. (2014). Многоликий портрет токсоплазмоза при ВИЧ-инфекции. *Инфекционные болезни*, 12(1), 87-92.
34. Живиця, Д. Г. (2015). ВІЛ- інфекція: предиктори прогресування, підвищення ефективності високоактивної антиретровірусної терапії і віддалений прогноз захворювання: *автореферат автореф. дис. ... докторара мед. наук: 14.01.13*. Держ. ВНЗ "Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України". - Тернопіль, 2015. - 39 с

35. Задирака, Д. А., & Рябокони, О. В. (2013). Клінічні особливості перебігу серозних і гнійних менінгітів. *Запорозький медичний журнал*, (1), 19-21. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.1.15445>.
36. Ільїнська, І. Ф. (2012). Система гамма-інтерферону та її місце у патогенезі туберкульозу. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, (3), 79-85.
37. Коваль, Т. І., (2018). ВІЛ-інфекція і хронічний гепатит С у коінфікованих пацієнтів: клініко-епідеміологічна характеристика та оптимізація лікувально-діагностичної тактики: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.13; МОЗ України, Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, 2018, 45с.
38. Козько, В. М., Юрко, К. В., Бондаренко, А.В., Кузнєцова, А.А. & Гаврилов, А. В. (2012) Клініко-гематологічні показники у ВІЛ-інфікованих хворих. Медицина ХХІ століття: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю. Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, 2012, 43.
39. Козько, В. Н., Гаврилов, А. В., Бондаренко, А. В., & Гаргин, В. В. (2013). Патоморфологические особенности туберкулезного поражения ЦНС на фоне ВИЧ-инфекции. *Медицина сьогодні і завтра*, (2), 21-24.
40. Козько, В. Н., Юрко, Е. В., Краснов, М. И. & Давыдова, Т. В. (2010). Характеристика эпидемии ВИЧ-инфекции в Украине. *Провізор*, 23, 7-12.
41. Корж, Е. В. (2017). Дифференциальная диагностика токсоплазмоза головного мозга и туберкулезного менингоэнцефалита. *Университетская клиника*. 12(3), 15-18.
42. Корж, О. В., Тлустова, Т. В., Джеджеїа, Т. В., & Садовнік, Є. Є. (2014). Особливості морфологічної картини туберкульозного менингоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, (1), 13-19.
43. Корж, О. В., Трунова, О. А., Мозговий, В. В., Павенко, О. В., Чурсіна, Н. С., & Узун, І. П. (2013). Гематологічні та біохімічні розлади у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ з різним станом імунітету. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, (1), 51-56.

44. Корсунская, Л. Л., & Шиян, С. В. (2011). Особенности патогенеза и клинического течения цереброваскулярных заболеваний у ВИЧ-позитивных пациентов. *Международный неврологический журнал*, (4), 66-70.
45. Кубрак, Д. Н., Акинфиев, И. Б., Балмасова, И. П., & Шестакова, И. В. (2015). Причины и факторы риска летальных исходов при бактериальных и небактериальных инфекциях, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией. *Actual problems of prevention of mother-to-child transmission of HIV*, 221-223.
46. Кушнерова, О. А., Шостакович-Корецька, Л. Р., Литвин, К. Ю., Волікова, О.О.(2014). Імунологічні характеристики Епштейн-Барр вірусної інфекції у ВІЛ-інфікованих хворих. *Медичні перспективи*. 2014, том XIX, 2 (1), 85-87.
47. Кушнерова, О. А., Шостакович-Корецька, Л. Р., Литвин, К. Ю., & Волікова, О. О. Метод діагностики реактивації Епштейн-Барр – вірусної інфекції у хворих з Т-клітинним імунодефіцитом (ВІЛ-інфекцією)/ 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.
48. Кушнерова, О. А., Шостакович-Корецька, Л. Р., Литвин, К. Ю., Волікова, О. О. (2016). Спосіб діагностики Епштейн-Барр – вірусної інфекції. 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.,136-137.
49. Лесовой, В. С. & Липницкий, А. В. (2008). Микозы центральной нервной системы (обзор). *Проблемы медицинской микологии*, 10 (1), 3-6.
50. Литвин, К. Ю. (2015). Структура, основные эпидемиологические и лабораторные характеристики летальных случаев ВИЧ-ассоциированных заболеваний центральной нервной системы в Днепропетровском регионе. *Клиническая инфектология и паразитология*, 4(15), 72-77.

51. Литвин, К. Ю. (2018). Клінічна роль В2-мікроглобуліну спинномозкової рідини при ВІЛ-асоційованих неврологічних захворюваннях. *Міжнародний медичний журнал*, (2), 68-73.

52. Литвин, К. Ю. (2018). Основні характеристики та ризику ВІЛ-асоційованого туберкульозного ураження нервової системи. *Актуальні проблеми сучасної медицини*, (2), 65-69.

53. Литвин, К. Ю. (2018). Характеристика ВІЛ-асоційованих захворювань центральної нервової системи у госпіталізованих пацієнтів в Дніпропетровському регіоні. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, (3), 58-64.

54. Литвин, К. Ю. (2015) Церебральний туберкульоз серед летальних випадків ВІЛ-асоційованих захворювань нервової системи в Дніпропетровському регіоні. *Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії*, 44(2), 221-226.

55. Литвин, К. Ю. (2018). Діагностична значимість визначення основного білка мієліну в спинномозковій рідині при ВІЛ-асоційованих інфекціях ЦНС. *Медичні перспективи*, (2), 71-78. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2.133941>

56. Литвин, К. Ю., Кушнерова, О. А., Волікова, О. О., Чухалова, І. В., & Маргітч І. М. Клініко-лабораторна характеристика групи ВІЛ-інфікованих пацієнтів з EBV-ураженням нервової системи/ 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.

57. Литвин, К. Ю., Шостакович-Корецька, Л. Р., & Волікова, О. О. Асоціації HLA алелей DRB1 з розвитком ВІЛ-інфекції та коморбідністю у пацієнтів зі СНІД. *Вісник наукових досліджень*. (2), 165-169.

58. Литвин, К. Ю., Шостакович-Корецька, Л. Р., & Волікова, О. О. (2018). Генетичні варіації алелей HLA DRB1 при церебральному токсоплазмозі у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. *Інфекційні хвороби*. 2018, (2), 14-21.

59. Литвин, К. Ю., Шостакович-Корецька, Л. Р., & Волікова, О. О. (2018). Предиктори розвитку ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, (2), 19-25.
60. Литвин, К. Ю., Шостакович-Корецька, Л. Р., & Губар, І. О. (2018). Спосіб визначення ризику смертності, переважно у ВІЛ-інфікованих суб'єктів із захворюваннями ЦНС. Патент № UA 127448. МПК(2018.01). Український інститут інтелектуальної власності (Укрпатент). Заявка № u 2018 04498; заявл. 24.04.2018; опубл. 25.07.2018. Бюл. № 14, 10с.
61. Литвин, К. Ю., Шостакович-Корецька, Л. Р., & Губар, І. О. (2018). Спосіб прогнозування ризику летальності, переважно при захворюваннях нервової системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів Патент № UA.129489. МПК(2018.01). Український інститут інтелектуальної власності. (Укрпатент). Заявка № u 201806456; заявл. 11.06.18; опубл. 25.10.2018. Бюл. № 20, 12с.
62. Литвин, К. Ю., Шостакович-Корецька, Л. Р., & Губар, І. О. (2018). Порівняльний аналіз рівня ВІЛ РНК у спинномозковій рідині та плазмі при ВІЛ-асоційованих неврологічних захворюваннях. *Світ медицини та біології*, (3), 86-91.
63. Литвин, К. Ю., Шостакович-Корецька, Л. Р., & Губар, І. О. (2018). Спосіб прогнозування ризику летальності, переважно при захворюваннях нервової системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів Патент № UA 129488. МПК(2018.01). Український інститут інтелектуальної власності (Укрпатент). Заявка № u 201806455; заявл. 11.06.18; опубл. 25.10.2018. Бюл. № 20, 12с.
64. Литвин, К. Ю., Шостакович-Корецька, Л. Р., Волікова, О. О., & Кушнерова, О. А. (2015). Характеристика основних лабораторних показників у пацієнтів з ВІЛ-асоційованим туберкульозом нервової системи. 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), 33-34.

65. Литвин, К. Ю., Шостакович-Корецька, Л. Р., Гавриленко, Л. О. (2018). Діагностичне та прогностичне значення визначення інтерферону-гамма в спинномозковій рідині при ВІЛ-асоційованих неврологічних захворюваннях. *Вісник наукових досліджень*, (1), 45-50.
66. Луцкий, А. А., Жирков, А. А., Лобзин, Д. Ю., Рао, М., Алексеева, Л. А., Мейер, М., & Лобзин, Ю. В. (2016). Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. *Журнал инфектологии*, 7(4), 10-22.
67. Маврутенков В. В., Шостакович-Корецька Л. Р., Братусь Е. В., Маврутенкова Т. В., Перстнева Л. К., & Ташевська Н. І. (2007). Популяційний аналіз розповсюдженості генів DR-локуса і системи АВО у Придніпров'ї. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. (4), 130.
68. Маврутенков, В. В. (2008). Епштейна-Барр інфекція: імунопатогенез, клініка, діагностика і лікування. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського АМН України. Київ. 2008. 41с.
69. Малий В. П. (2009). ВІЧ/СПИД: [вірус иммунодефицита человека, синдром приобретенного иммуно-дефицита]. Москва : Эксмо, 2009, 670с.
70. Марієвський, В. Ф. & Доан С. І. (2013) Визначення перспективних напрямків протидії ВІЛ-інфекції у сучасній епідемічній ситуації. *Інфекційні хвороби*, (4), 17-22. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2013.4>
71. Марциновська, В.А. (2014). Пізнє виявлення ВІЛ-позитивних осіб як фактор, що впливає на тенденції та рівень поширення ВІЛ-інфекції в Україні. *Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби)*, 1-2 (22), 9-15.
72. Марченко, Н. А. (2013). Особливості перебігу вперше діагностованого туберкульозу у ВІЛ-інфікованих залежно від стану імунної системи. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, (2), 59-65.
73. Мейл, Д. (2007). Иммунология/Д. Мейл, Дж. Бростофф, ДБ Рот, А. Ройтт/Пер. с англ. Москва: Логосфера. 2007. 568с.

74. Міністерство охорони здоров'я України. Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у дорослих та підлітків, (Наказ МОЗ України 13.04.2007, №182). URL: <https://phc.org.ua/sites/default/files/uploads/documents/files/5e383386d320c87999c2801c80fcdcd8.pdf>.

75. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги «Деменція». URL: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_736_Demencia/2016_736_YKPMDe m.pdf.

76. Міністерство охорони здоров'я України: «Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» (2010) Наказ від 12.07.2010 № 551.

77. Мороз, Л. В., & Андросова, О. С. (2013). Оксидативный стресс у больных с ВИЧ-инфекцией. *Актуальная инфектология*, 1 (1), 44-48.

78. Москалюк, В.Д., Меленко С.Р. (2012). ВІЛ-інфекція/СНІД. Чернівці: Вид-во Буков. держ. мед. ун-ту.190с.

79. Мусатов, В. Б., Яковлев, А. А., Андреева, С. Г., & Иванова, М. В. (2015). Клиническое значение определения вирусной нагрузки ВИЧ в спинномозговой жидкости у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Журнал инфектологии*, 7(3), 79-84.

80. Панасюк, О. В., Антоняк, С. М., Гетьман, Л. І., Голуб, О. Б., Доан, І. Т., Євдокимов, А. С. & Супруненко, Т. В. (2015). Клінічна характеристика хворих на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ за даними регіональних центрів СНІДу України під час проведення 115 клінічних наставницьких візитів за 10 останніх років. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, (3), 105-105.

81. Панасюк, О. Л., Говорова, Д., Матяш, В. І., Борщов, С. П., Токунова, Т. Л., & Трембачова, Н. С. (2017). Особенности диагностики поражения нервной системы грибами рода *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.* *Український нейрохірургічний журнал*, (4), 42-47.

82. Перегудова А.Б., Шахгильдян В. И., Цветкова О. О., Ермак Т. Н., Груздев Б. М., Юдицкий М. В., ...& Гончаров Д. Б. (2010). Структура поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией специализированного отделения инфекционной больницы. *Терапевтический архив*, (11), 22-27.
83. Перегудова, А. Б. (2013). Токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией: особенности клиники и диагностики. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Москва.2013.23с.
84. Петренко, В. І., Тодоріко, Л. Д. & Бойко, А. В. (2013). Актуальні питання діагностики та лікування позалегенового туберкульозу. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, (3), 86-94.
85. Пивнева, Т. А. (2009). Механизмы демиелинизации при рассеянном склерозе. *Нейрофизиология*, 41(5), 429-437.
86. Пипа, Л. В. (2005). Токсоплазмозна інфекція у дітей: особливості перебігу, діагностики, лікування. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, спец. 14.01. 13 «Інфекційні хвороби». Інституті епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського АМН України Київ, 2006, 39 с.
87. Піддубна, А. І., & Чемич, М. Д. (2010). Клінічні прояви ВІЛ-інфекції/СНІДу. *Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина*, (2), 128-134.
88. Процюк, Р. Г. (2016). Актуальні питання ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ/СНІД в Україні. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, (1), 84-92.
89. Пшук, Н. Г., Кирилюк, Н. П., & Стукан, Л. В. (2012). Клініко-психопатологічні особливості ВІЛ-інфікованих пацієнтів. *Архів психіатрії*, 18 (3), 29-33.
90. Рощина, А. А., Пономарева, Е. Ю., & Ребров, А. П. (2015). «Маски» ВИЧ/СПИД в практике терапевта. *Терапевтический архив*. 87(4), 41-46.

91. Соловьева, А. П., Горячев, Д. В., & Архипов, В. В. (2018). Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*, 8(4), 218-230.
92. Сохань, А. В. (2018). Клініко-лабораторна характеристика гострих менінгококових та пневмококових нейроінфекцій у дорослих на сучасному етапі. *Міжнародний медичний журнал*, (2), 74-77.
93. Старшинова, А. А., Корнева, Н. В., Довгалюк, И. Ф., Павлова, М. В., Павлова, И. Е., & Бубнова, Л. Н. (2015). Влияние аллелей генотипа HLA-DRB1* на развитие туберкулеза у детей. *Медицинская иммунология*, 17(3), 275-280.
94. Степанова, Е. В., Леонова, О. Н., Шеломов, А. С., Фоменкова, Н. В., Дементьева, Н. Е., & Беляков, Н. А. (2014). Клиническое значение парного определения ВИЧ-1 у больных в крови и цереброспинальной жидкости. *Журнал инфектологии*, 5(1), 55-62.
95. Тиц, Н. У. (1997). Энциклопедия лабораторных тестов. Москва: Лабинформ.1997.960с.
96. Тлусова Т.В. (2015). Особливості діагностики та лікування туберкульозного менінгоенцефаліту у хворих на ВІЛ. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», 21с.
97. Тодоріко, Л. Д., Петренко, В. І., & Шевченко, О. С. (2016). Перспективи подолання туберкульозу в Україні. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, (1), 72-78.
98. Фещенко, Ю. І., Вієвський, А. М., Мельник, В. М., Турченко, Л. В., Кобища, Л. Г., Жданова, М. П. & Синяк, С. В. (2013). Епідеміологічні та організаційні аспекти надання інтегрованої медичної допомоги хворим на ВІЛ/СНІД, туберкульоз, інфекційний гепатит та наркотичну залежність в Україні. *Український пульмонологічний журнал*, (3), 34-46.
99. Фурсова, Л. А., & Синевич, П. А. (2017). Цереброваскулярные поражения при ВИЧ-инфекции. *Международный неврологический журнал*, 3 (89), 136-142.x

100. Хохлов, Ю. К. (2015). Особенности поражения нервной системы при туберкулезе на современном этапе. Автореферат диссертации на соискание научной степени доктора медицинских наук (14.00.13 – нервные болезни, 14.00.26 – фтизиатрия). ЦНИИ туберкулеза, РАМН.

101. Цинзерлинг, В. А. (2014). Поражения центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*, 6(1), 40-45.

102. Чабан, Т. В., Усиченко, К. М., Гедзул, О. В., Мацюк, В. Є., & Титаренко, В. В. (2012). Аналіз захворюваності на гнійні та серозні менінгіти за даними Одеської міської клінічної інфекційної лікарні. *Профілактична медицина*, (3-4), 73-76.

103. Чемич, М. Д., & Піддубна, А. І. (2016). Особливості перебігу ВІЛ-інфекції залежно від шляхів інфікування. *Інфекційні хвороби*, (3), 23-27. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2016.3>

104. Черенько, С. О., & Щербакова, Л. В. (2010). Проблеми ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ в Україні. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, (1), 18-23.

105. Шевельова, О. В., Шостакович-Корецька, Л. Р., Волікова, О. О., Литвин, К. Ю., Кушнерова, О. А., Чухалова, І. В., Лопатенко, Г. А., & Козіна, І. Г. (2017). Аналіз рівня смертності серед пацієнтів з ВІЛ/СНІДом як актуальна проблема сучасного суспільства. Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Харків, 2017, 152-153.

106. Шевельова, О.В., Шостакович-Корецька, Л.Р., & Литвин, К.Ю. (2018). Вплив вірусного навантаження вірусом імунодефіциту людини на виживання хворих із ВІЛ-інфекцією протягом 5 років спостереження. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*, 2018, (2), 19-25.

107. Шевченко, О. С., Потейко, П. І., Ковальова, Т. Ф., Говардовська, О. О. & Чувуріна, Н. О. (2015). Коінфекція туберкульоз/ВІЛ: епідеміологічні показники в Харківській області за 2014 рік. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, (3), 89-91.

108. Шеломов, А. С., Степанова, Е. В., Леонова, О. Н., & Смирнова, Н. Л. (2016). Оппортунистические заболевания как причины поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией. *Журнал инфектологии*, 8(3), 107-115.
109. Шепилева, Н. В., Малый, В. П., & Павликова, К. В. (2015). Ко-инфекция ВИЧ. *Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, (3), 22.
110. Шостакович-Корецкая, Л. Р., Литвин, К. Ю., Кушнерова, Е. А., Белоконь, А. А., Лесничая, А.А., & Маргитич, И. Н. Течение ассоциированных с вирусом Эпштейна – Барр неходжкинских лимфом у пациентов с ВИЧ при разных вариантах терапевтической тактики: клинические случаи. *Клиническая инфектология и паразитология*, 2018, 4.(7), 508-518.
111. Шостакович-Корецкая, Л. Р., Чергинец, А. В., Шостакович, Г. В. & Якунина, О. М. (2016). Структурно-системный мониторинг информированности различных слоев населения о проблеме диагностики, профилактики и лечения ВИЧ/СПИДа. *Актуальная инфектология*, 1 (10), 19-22.
112. Шостакович-Корецька Л. Р., Волікова, О. О., Литвин, К. Ю., Кушнерова, О. А., Шевченко, О. П., Крячкова, & Л. В., Маргітіч, І. М. (2015). Значення деяких біохімічних маркерів в прогнозуванні ВІЛ-інфекції/ Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини: матеріали Х ювілейної Південноукраїнської науково – практичної конференції. м. Одеса. 2015, 60-61.
113. Шостакович-Корецька, Л. Р., Шевченко-Макаренко, О. П., Литвин, К. Ю., Шевельова, О. В., Лісніча, О. О., Маштак, О. І., & Карімов, М.Т.(2015). Поширеність ВІЛ-інфекції у м. Дніпропетровськ. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції. 27-28 травня 2015 р., м. Суми: СДУ. 2015, 151-153.
114. Шостакович-Корецька, Л. Р., Литвин, К. Ю., Волікова, О. О., Губарь, І. О., Кушнерова, О. А., Шевельова, О. В. (2017). HLA DRB1 поліморфізм виникнення ко-інфекції ВІЛ/туберкулез. *Медичні перспективи*. 2017. Т. XXII.(3), 81-88.

115. Шостакович-Корецька, Л. Р., Шевченко, О. П., Ревенко, Г. О., Литвин, К. Ю., Турчин, Н. А., Шакур, З. А., & Леонова, О. А. (2014). Особливості перебігу туберкульозу у ВІЛ-інфікованих хворих Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб: матеріали всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції. Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2014, 216 – 218.

116. Шостакович-Корецька, Л. Р., Волікова, О. О., Литвин, К. Ю., Кушнерова, О. А., Крячкова, Л. В., Ткаченко, В. Д., Савченко, О. А. & Кравченко, О. М. β 2- мікроглобулін та неоптерин як маркери прогнозування ВІЛ-інфекції. 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, 130-131.

117. Шостакович-Корецька, Л. Р., Волікова, О. О., Литвин, К. Ю., Кушнерова, О. А., & Чикаренко З. О. (2011). Роль генетичних факторів у прогнозуванні перебігу ВІЛ-інфекції та розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань. *Сучасні аспекти військової медицини: зб. наук. праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України*, (18), 616-624.

118. Шостакович-Корецька, Л. Р., Кушнерова, О. А., Волікова, О. О. & Литвин, К. Ю. (2013). Характеристика епідемічного процесу ВІЛ-інфекції та поширеності Епштейна-Барр вірусної інфекції у ВІЛ-інфікованих у Дніпропетровській області. *Проблеми військової охорони здоров'я: зб. наук. праць Української військово-медичної академії*, (39), 390-397.

119. Шостакович-Корецька, Л. Р., Литвин, К. Ю., Волікова, О. О., Губар, І. О., Сурменко, М. С., Кушнерова, О. А., & Шевельова, О. В. (2017). Рівень сироваткового β 2-мікроглобуліну і його зв'язок з імунологічними та гематологічними показниками при прогресуванні ВІЛ-інфекції. *Інфекційні хвороби*, (3), 18-23.

120. Шостакович-Корецька, Л. Р., Литвин, К. Ю., Білоконь, О. О., Мішкой, І. П. Чухалова, І. В., & Лесніча, О. О. (2018). Особливості порушення

когнітивної функції у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які знаходяться під амбулаторним наглядом. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*, (1), 24-29.

121. Шостакович-Корецька, Л. Р., Литвин, К. Ю., Волікова, О. О., Білоконь, О. О., Мішкой, І. П., Чикаренко, З. О., Кушнерова, О. А., & Галущенко С. А. (2017). Характеристика церебрального токсоплазмозу у пацієнтів з ВІЛ: ретроспективний аналіз 135 випадків у Дніпропетровському регіоні. *Вісник наукових досліджень*, (4), 86-90.

122. Шостакович-Корецька, Л. Р., Литвин, К. Ю., Волікова, О. О., Губарь, І. О., Чикаренко, З. О., Кушнерова, О. А. & Шевельова, О. В. (2017). Аналіз змін сироваткового бета-2 мікроглобуліну та показників гематологічного профілю у пацієнтів з ВІЛ-асоційованими неврологічними захворюваннями. *Вісник наукових досліджень*, (3), 108-114.

123. Шостакович-Корецька, Л. Р., Литвин, К. Ю., Кушнерова, О. А., Волікова, О. О., Шевченко, О. П., Логвіненко, В. О., Чухалова, І. В., & Черток, В.О. (2012). Структура летальних випадків серед пацієнтів з ВІЛ-інфекцією у Дніпропетровській області. Природно-осередковані інфекції: матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Ужгород. 2012, 344– 345.

124. Шостакович-Корецька, Литвин, К.Ю., Маврутенков, В. В., Андрусенко, В. П., Шевченко, О. П., Гавриленко, Л. О., Волікова, О. О., & Кушнерова, О. А. (2011). Результати серологічної експрес-діагностики туберкульозу у ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних пацієнтів. Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і захворювань з парентеральним шляхом передачі: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Харків. 2011, 123 – 124.

125. Шостакович-Корецька, Л. Р., Литвин, К. Ю., Шевченко, О. П., Волікова, О. О., Кушнерова, О. А., Логвіненко, В. О. & Окуневич, Н. В. (2011). Аналіз клініко-лабораторних даних у ВІЛ-інфікованих хворих з туберкульозним ураженням мозку. Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми діагностики

та лікування: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. м. Харків. 2011, 289-290.

126. Шостакович-Корецька, Л.Р., Литвин, К. Ю., Чухалова, І. В. Кушнерова, О. А., Волікова, О. О., Дорошенко Г. А., Шевченко-Макаренко О. П., & Шевельова, О. В. (2016). Епштейна-Барр вірусна інфекція ЦНС у пацієнтів з ВІЛ. *Проблеми військової охорони здоров'я: зб. наук. праць Української військово-медичної академії*, 45 (2), 215-221.

127. Шостакович-Корецька, Л. Р., Шевельова, О. В., Волікова О.О., Литвин К. Ю., & Кушнерова, О. А. (2017). Проблемні питання проведення антиретровірусної терапії у хворих на ВІЛ-інфекцію. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2017, 3 (73), 51-57.

128. Шостакович-Корецька, Л. Р., Шевченко, О. П., Литвин, К. Ю., & Волікова, О. О. (2015). Бактеріальні менінгіти у Дніпропетровській області: етіологічне розшифрування. Фармакотерапія інфекційних захворювань: матеріали науково-практичної конференції. Київ, 2015, 108-109.

129. Шостакович-Корецька, Л. Р., Шевченко, О. П., Литвин, К. Ю., Кавалерчик, О. І., Логвиненко, В. А., & Лазаренко, В. І. (2013). Туберкульоз у структурі летальності хворих на ВІЛ-інфекцію у Дніпропетровську. Медико-соціальні проблеми туберкульозу в Україні: тези науково-практичної конференції з міжнародною участю. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. Додаток № 1, м. Київ. 2013, 48.

130. Шостакович-Корецька, Л. Р., О. П. Шевченко, К. Ю., Г. О. Ревенко, Литвин, К. Ю., Турчин М.О., Шакун З.А. & Леонова О. А. (2014). Особливості перебігу туберкульозу у ВІЛ-інфікованих хворих. матеріали всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції. Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2014, 216 – 218.

131. Щербінська, А. М., Бабій, Н. О., Люльчук, М. Г., Молчанець, О. В., Потокій, Н. Й., Гетьман, Л. І. & Антоненко, С. В. (2014). Профілактичні програми: досягнення і уроки в протидії епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу. *Профілактична медицина*, (1-2), 4-9.

132. Юнкеров, В. И., Григорьев, С. Г., Резванцев, М. В. (2011). Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований, ВМедА, 318 с.
133. Юрко, К. В. (2013). Клініко-епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції в Харківській області. *Експериментальна і клінічна медицина*, (3), 105-110.
134. Abdulle, S., Hagberg, L., & Gisslen, M. (2005). Effects of antiretroviral treatment on blood–brain barrier integrity and intrathecal immunoglobulin production in neuroasymptomatic HIV-1-infected patients. *HIV medicine*, 6(3), 164-169. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2005.00281.x>.
135. Adle-Biassette, H., Levy, Y., Colornbel, M., Poron, F., Natchev, S., Keohane, C., & Gray, F. (1995). Neuronal apoptosis in HIV infection in adults. *Neuropathology and applied neurobiology*, 21(3), 218-227. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.1995.tb01053.x>.
136. Amor, S., Puentes, F., Baker, D., & Van Der Valk, P. (2010). Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology*, 129(2), 154-169. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03225.x>.
137. Annweiler, C., Bataille, R., Ferrière, N., Douillet, D., Fantino, B., & Beauchet, O. (2011). Plasma beta-2 microglobulin as a marker of frailty in older adults: a pilot study. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 66(10), 1077-1079. <https://doi.org/10.1093/gerona/qlr104>.
138. Antinori, A., Arendt, G., Becker, J. T., Brew, B. J., Byrd, D. A., Cherner, M. & Gisslen, M. (2007). Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 69(18), 1789-1799. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b>.
139. Argyropoulos, C. P., Chen, S. S., Ng, Y. H., Roumelioti, M. E., Shaffi, K., Singh, P. P., & Tzamaloukas, A. H. (2017). Rediscovering beta-2 microglobulin as a biomarker across the spectrum of kidney diseases. *Frontiers in Medicine*, (4), 73. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00073>.

140. Armstrong, R. C., Mierzwa, A. J., Sullivan, G. M., & Sanchez, M. A. (2016). Myelin and oligodendrocyte lineage cells in white matter pathology and plasticity after traumatic brain injury. *Neuropharmacology*, (110), 654-659. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.04.029>.
141. Attili, S. V. S., Singh, V. P., Rai, M., Varma, D. V., Gulati, A. K., & Sundar, S. (2008). Hematological profile of HIV patients in relation to immune status-a hospital-based cohort from Varanasi, North India. *Turk J Hematol*, 25(1), 13-19.
142. Avelino-Silva, V. I., Ho, Y. L., Avelino-Silva, T. J., & Santos, S. D. S. (2011). Aging and HIV infection. *Ageing research reviews*, 10(1), 163-172. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2010.10.004>.
143. Barclay, T. R., Hinkin, C. H., Castellon, S. A., Mason, K. I., Reinhard, M. J., Marion, S. D., & Durvasula, R. S. (2007). Age-associated predictors of medication adherence in HIV-positive adults: Health beliefs, self-efficacy, and neurocognitive status. *Health Psychology*, 26(1), 40. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/0278-6133.26.1.40>.
144. Baron, W., & Hoekstra, D. (2010). On the biogenesis of myelin membranes: sorting, trafficking and cell polarity. *FEBS letters*, 584(9), 1760-1770.
145. Bates, I., Fenton, C., Gruber, J., Laloo, D., Lara, A. M., Squire, S. B., ... & Tolhurst, R. (2004). Vulnerability to malaria, tuberculosis, and HIV/AIDS infection and disease. Part 1: determinants operating at individual and household level. *The Lancet infectious diseases*, 4(5), 267-277. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)01002-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)01002-3).
146. Bauer, A., Hüttinger, R., Staffler, G., Hansmann, C., Schmidt, W., Majdic, O., & Stockinger, H. (1997). Analysis of the requirement for β 2-microglobulin for expression and formation of human CD1 antigens. *European journal of immunology*, 27(6), 1366-1373, <https://doi.org/10.1002/eji.1830270611>.
147. Becker, J. T., Lopez, O. L., Dew, M. A. & Aizenstein, H. J. (2004). Prevalence of cognitive disorders differs as a function of age in HIV virus infection. *AIDS*, 18, 11-18.

148. Becker, J. W., & Reeke, G. N. (1985). Three-dimensional structure of beta 2-microglobulin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 82(12), 4225-4229. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.12.4225>.
149. Békondi, C., Bernede, C., Passone, N., Minssart, P., Kamalo, C., Mbolidi, D. & Germani, Y. (2006). Primary and opportunistic pathogens associated with meningitis in adults in Bangui, Central African Republic, in relation to human immunodeficiency virus serostatus. *International journal of infectious diseases*, 10(5), 387-395. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2005.07.004>.
150. Berenguer, J., Moreno, S., Laguna, F., Vicente, T., Adrados, M., Ortega, A., & Bouza, E. (1992). Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *New England Journal of Medicine*, 326(10), 668-672. doi:10.1056/NEJM199203053261004.
151. Berger, J. R., & Avison, M. (2004). The blood brain barrier in HIV infection. *Front. Biosci*, 9, 2680-2685.
152. Bharti, A. R., McCutchan, A., Deutsch, R., Smith, D. M., Ellis, R. J., Cherner, M. & Letendre, S. L. (2016). Latent toxoplasma infection and higher Toxoplasma gondii immunoglobulin G levels are associated with worse neurocognitive functioning in HIV-infected adults. *Clinical Infectious Diseases*, ciw655. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw655>.
153. Bhopale, G. M. (2003). Pathogenesis of toxoplasmosis. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 26(4), 213-222. [https://doi.org/10.1016/S0147-9571\(02\)00058-9](https://doi.org/10.1016/S0147-9571(02)00058-9).
154. Bilgrami, M., & O'keefe, P. (2014). Neurologic diseases in HIV-infected patients. *In Handbook of clinical neurology*, 121, 1321-1344. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4088-7.00090-0>.
155. Boehme, C. C., Nabeta, P., Hillemann, D., Nicol, M. P., Shenai, S., Krapp, F., & Milovic, A. (2010). Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *New England Journal of Medicine*, 363(11), 1005-1015. doi:10.1056/NEJMoa0907847.

156. Boggs, J. M. (2006). Myelin basic protein: a multifunctional protein. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 63(17), 1945-1961. <https://doi.org/10.1007/s00018-006-6094-7>.
157. Bogner, J. R., Junge-Hülsing, B., Kronawitter, U., Sadri, I., Matuschke, A., & Goebel, F. D. (1992). Expansion of neopterin and beta 2-microglobulin in cerebrospinal fluid reaches maximum levels early and late in the course of human immunodeficiency virus infection. *The clinical investigator*, 70(8), 665-669. <https://doi.org/10.1007/BF00180282>.
158. Bolokadze, N., Gabunia, P., Ezugbaia, M., Gatsereia, L., & Khechiashvili, G. (2008). Neurological complications in patients with HIV/AIDS. *Georgian medical news*, (165), 34-38.
159. Borjabad, A., Brooks, A. I., & Volsky, D. J. (2010). Gene expression profiles of HIV-1-infected glia and brain: toward better understanding of the role of astrocytes in HIV-1-associated neurocognitive disorders. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 5(1), 44-62. <https://doi.org/10.1007/s11481-009-9167-1>.
160. Bowen, L. N., Smith, B., Reich, D., Quezado, M., & Nath, A. (2016). HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Neurology*, 12(11), 662, <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.149>.
161. Brouns, R., De Vil, B., Cras, P., De Surgeloose, D., Mariën, P., & De Deyn, P. P. (2010). Neurobiochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients. *Clinical Chemistry*, 56(3), 451-458. [doi:10.1373/clinchem.2009.134122](https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.134122).
162. Browne, H., Smith, G., Beck, S., & Minson, T. (1990). A complex between the MHC class I homologue encoded by human cytomegalovirus and β 2 microglobulin. *Nature*, 347(6295), 770. <https://doi.org/10.1038/347770a0>.
163. Cabral, R. F., Bahia, P. V., Gasparetto, E. L., & Chimelli, L. (2010). Immune reconstitution inflammatory syndrome and cerebral toxoplasmosis. *American Journal of Neuroradiology*, 31(7), E65-E69. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2158>.
164. Calcagno, A., Atzori, C., Romito, A., Vai, D., Audagnotto, S., Stella, M. L. & Bonora, S. (2016). Blood brain barrier impairment is associated with cerebrospinal

fluid markers of neuronal damage in HIV-positive patients. *Journal of neurovirology*, 22(1), 88-92. <https://doi.org/10.1007/s13365-015-0371-x>.

165. Canestri, A., Lescure, FX., Jaureguiberry, S., Moulignier, A., Amiel, C., Marcelin, A. & Katlama, C. (2010). Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 50 (5), 773-778. <https://doi.org/10.1086/650538>.

166. Carbone, A., Volpi, C. C., Gualeni, A. V., & Gloghini, A. (2017). Epstein–Barr virus associated lymphomas in people with HIV. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 12(1), 39-46. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000333>.

167. Carbonneil, C., Donkova-Petrini, V., Aouba, A., & Weiss, L. (2004). Defective dendritic cell function in HIV-infected patients receiving effective highly active antiretroviral therapy: neutralization of IL-10 production and depletion of CD4+ CD25+ T cells restore high levels of HIV-specific CD4+ T cell responses induced by dendritic cells generated in the presence of IFN- α . *The Journal of Immunology*, 172(12), 7832-7840. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.12.7832>.

168. Carroll, A. & Brew, B. (2017). HIV-associated neurocognitive disorders: recent advances in pathogenesis, biomarkers, and treatment. *F1000Research*, 6. doi:10.12688/f1000research.10651.1

169. Carroll-Anzinger, D., & Al-Harthi, L. (2006). Gamma interferon primes productive human immunodeficiency virus infection in astrocytes. *Journal of virology*, 80(1), 541-544. doi:10.1128/JVI.80.1.541-544.2006.

170. Caudie, C., Bancel, J., Dupont, M., Matanza, D., Poitevin, F., & Honnorat, J. (2005). CSF levels and diagnostic utility of cerebrospinal fluid beta2-microglobulin. *In Annales de biologie clinique*, 63(6), 631-637.

171. Carvour, M. L., Harms, J. P., Lynch, C. F., Mayer, R. R., Meier, J. L., Liu, D., & Torner, J. C. (2015). Differential survival for men and women with HIV/AIDS-related neurologic diagnoses. *PloS one*, 10(6), e0123119. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123119>.

172. Centers for Disease Control, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (2013). Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. 2013. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.

173. Centers for Disease Control (1981). «Pneumocystis pneumonia—Los Angeles». *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 30 (21): 250–2.

174. Centers for Disease Control and Prevention (2015). A New Tool to Diagnose Tuberculosis: The Xpert MTB/RIF Assay (PDF), https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/pdf/xpertmtb-rifassayfactsheet_final.pdf.

175. Chamie, G., Marquez, C., & Luetkemeyer, A. (2014, February). HIV-associated central nervous system tuberculosis. In *Seminars in neurology*, 34, (01), 103-116. *Thieme Medical Publishers*. https://doi.org/10.1007/978-3-319-01225-4_15.

176. Cherian, A., & Thomas, S. V. (2011). Central nervous system tuberculosis. *African health sciences*, 11(1), 116–127.

177. Chesler, D. A., & Reiss, C. S. (2002). The role of IFN- γ in immune responses to viral infections of the central nervous system. *Cytokine & growth factor reviews*, 13(6), 441-454. [https://doi.org/10.1016/S1359-6101\(02\)00044-8](https://doi.org/10.1016/S1359-6101(02)00044-8).

178. Cheung, A. K., Rocco, M. V., Yan, G., Leypoldt, J. K., Levin, N. W., Greene, T. & Levey, A. S. (2006). Serum β -2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(2), 546-555. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005020132>.

179. Chibanda, D., Benjamin, L., Weiss, H. A., & Abas, M. (2014). Mental, neurological, and substance use disorders in people living with HIV/AIDS in low-and middle-income countries. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 67, S54-S67. doi: 10.1097/QAI.0000000000000258.

180. Christo, PP., Greco, D. B., Aleixo, A. W., & Livramento, J. A. (2005). HIV-1 RNA levels in cerebrospinal fluid and plasma and their correlation with opportunistic

neurological diseases in a Brazilian AIDS reference hospital. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 63(4), 907-913. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2005000600001>.

181. Ciccarelli, N., Fabbiani, M., Di Giambenedetto, S., Fanti, I., Baldonero, E., Bracciale, L. & Silveri, M. C. (2011). Efavirenz associated with cognitive disorders in otherwise asymptomatic HIV-infected patients. *Neurology*, 76(16), 1403-1409. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821670fb>.

182. Cingolani, A., Antinori, A., Rizzo, M. G., Murri, R., Ammassari, A., Baldini, F. & De Luca, A. (2002). Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS*, 16(3), 369-379.

183. Cinque, P., Bestetti, A., Marenzi, R., Sala, S., Gisslen, M., Hagberg, L. & Price, R. W. (2005). Cerebrospinal fluid interferon- γ -inducible protein 10 (IP-10, CXCL10) in HIV-1 infection. *Journal of neuroimmunology*, 168(1-2), 154-163. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2005.07.002>.

184. Cinque, P., Vago, L., Dahl, H., Brytting, M., Terreni, M. R., Fornara, C., & Lazzarin, A. (1996). Polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid for diagnosis of virus-associated opportunistic diseases of the central nervous system in HIV-infected patients. *AIDS*, 10(9), 951-958.

185. Clifford, D. B., Fagan, A. M., Holtzman, D. M., Morris, J. C., Teshome, M., Shah, A. R., & Kauwe, J. S. K. (2009). CSF biomarkers of Alzheimer disease in HIV-associated neurologic disease. *Neurology*, 73(23), 1982-1987. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c5b445>.

186. Cohen, R. A., Seider, T. R., & Navia, B. (2015). HIV effects on age-associated neurocognitive dysfunction: premature cognitive aging or neurodegenerative disease. *Alzheimer's research & therapy*, 7(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0123-4>.

187. Corbett, E. L., Watt, C. J., Walker, N., Maher, D., Williams, B. G., Raviglione, M. C., & Dye, C. (2003). The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of internal medicine*, 163(9), 1009-1021, [10.1001/archinte.163.9.1009](https://doi.org/10.1001/archinte.163.9.1009).

188. Corrêa, D. G., Zimmermann, N., Doring, T. M., Wilner, N. V., Leite, S. C., Cabral, R. F. & Gasparetto, E. L. (2015). Diffusion tensor MR imaging of white matter integrity in HIV-positive patients with planning deficit. *Neuroradiology*, 57(5), 475-482. <https://doi.org/10.1007/s00234-015-1489-5>.
189. Cox, J. A., Lukande, R. L., Lucas, S., Nelson, A. M., Van Marck, E., & Colebunders, R. (2010). Autopsy causes of death in HIV-positive individuals in sub-Saharan Africa and correlation with clinical diagnoses. *AIDS Rev*, 12(4), 183-94.
190. Cox, J. H., Yewdell, J. W., Eisenlohr, L. C., Johnson, P. R., & Bennink, J. R. (1990). Antigen presentation requires transport of MHC class I molecules from the endoplasmic reticulum. *Science*, 247(4943), 715-718, [10.1126/science.2137259](https://doi.org/10.1126/science.2137259).
191. Crowther, J.R. (1995). «Chapter 2: Basic Principles of ELISA». *ELISA: Theory and Practice. Humana Press*. 35–62.
192. Cysique, L. A., Maruff, P., & Brew, B. J. (2004). Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre-and post-highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts. *Journal of neurovirology*, 10(6), 350-357. <https://doi.org/10.1080/13550280490521078>.
193. Cysique, L. A., Vaida, F., Letendre, S., Gibson, S., Cherner, M., Woods, S.P. & Ellis, R.J. (2009). Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology*, 73(5), 342-348. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ab2b3b>.
194. Daikos, G. L., Cleary, T., Rodriguez, A., & Fischl, M. A. (2003). Multidrug-resistant tuberculous meningitis in patients with AIDS. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 7(4), 394-398.
195. Dean, D., & Berger, J. R. (2012). Neuro-AIDS in the developing world. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318246d73c>.
196. De Sorrentino, A. H., López, R., Motta, P., Marinic, K., Sorrentino, A., Iliovich, E. & Salomón, H. (2005). HLA class II involvement in HIV-associated Toxoplasmic encephalitis development. *Clinical Immunology*, 115(2), 133-137. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2005.01.003>.

197. Death, J., Douglas, A., & Kenny, R. A. (1993). Comparison of clock drawing with Mini Mental State Examination as a screening test in elderly acute hospital admissions. *Postgraduate medical journal*, 69(815), 696-700. <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.69.815.696>.
198. Decloedt, E. H., & Maartens, G. (2013). Neuronal toxicity of efavirenz: a systematic review. *Expert opinion on drug safety*, 12(6), 841-846. <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.823396>.
199. Denkers, E. Y. (2003). From cells to signaling cascades: manipulation of innate immunity by *Toxoplasma gondii*. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 39(3), 193-203, [https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(03\)00279-7](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(03)00279-7).
200. Dhakal, R., Gajurel, K., Pomares, C., Talucod, J., Press, C. J., & Montoya, J. G. (2015). Significance of a positive *Toxoplasma* immunoglobulin M test result in the United States. *Journal of clinical microbiology*, 53(11), 3601-3605. [10.1128/JCM.01663-15](https://doi.org/10.1128/JCM.01663-15).
201. Dhillon, N. K., Williams, R., Peng, F., Tsai, Y. J., Dhillon, S., Nicolay, B., & Buch, S. J. (2007). Cocaine-mediated enhancement of virus replication in macrophages: implications for human immunodeficiency virus-associated dementia. *Journal of neurovirology*, 13(6), 483-495.
202. Dominici, R., Finazzi, D., Polito, L., Oldoni, E., Bugari, G., Montanelli, A. & Guaita, A. (2018). Comparison of β 2-microglobulin serum level between Alzheimer's patients, cognitive healthy and mild cognitive impaired individuals. *Biomarkers*, 23(6), 603-608. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1468825>.
203. Dufaur, L., & Matin, N. (2018). Important opportunistic infections in HIV. *Medicine*, 46(6), 352-355. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.03.008>.
204. Edén, A., Fuchs, D., Hagberg, L., Nilsson, S., Spudich, S., Svennerholm, B. & Gisslén, M. (2010). HIV-1 viral escape in cerebrospinal fluid of subjects on suppressive antiretroviral treatment. *Journal of Infectious Diseases*, 202(12), 1819-1825. <https://doi.org/10.1086/657342>.

205. Eggers, C., Hertogs, K., Stürenburg, HJ., van Lunzen, J. & Stellbrink, HJ. (2003). Delayed central nervous system virus suppression during highly active antiretroviral therapy is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor central nervous system drug penetration. *AIDS*, 17(13), 1897-1906.
206. Ejele, O. A. (2012). A comparative study of CD4 positive lymphocyte count and the ESR of HIV sero-positive patients at University of Port Harcourt Teaching Hospital. *Pmjumu Pioneer Med. J. Umuahia*, 2(1), 13-21.
207. El Sahly, H. M., Teeter, L. D., Pan, X., Musser, J. M., & Graviss, E. A. (2007). Mortality associated with central nervous system tuberculosis. *Journal of Infection*, 55(6), 502-509. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2007.08.008>.
208. Eliaszewicz, M., Lecomte, I., & De Sa, M. (1990). Relation between decreasing series CD4 lymphocyte count and outcome of toxoplasmosis in AIDS patients: a basis for primary prophylaxis. *In Int Conf AIDS*. 6(242), 20-23.
209. Ellis, R., Langford, D., & Masliah, E. (2007). HIV and antiretroviral therapy in the brain: neuronal injury and repair. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(1). 33-44, <https://doi.org/10.1038/nrn2040>.
210. Ellis, RJ, Moore, DJ, Childers, ME., Letendre, S., McCutchan, JA., Wolfson, T. & Grant, I. (2002). Progression to neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus infection predicted by elevated cerebrospinal fluid levels of human immunodeficiency virus RNA. *Archives of Neurology*, 59(6), 923-928. doi:10.1001/archneur.59.6.923.
211. El-Sadr, W., & Gettler, J. (1995). Unrecognized human immunodeficiency virus infection in the elderly. *Archives of Internal Medicine*, 155(2), 184-186. doi: 10.1001/archinte.1995.00430020070009.
212. Ernst, T. M., Chang, L., Witt, M. D., Aronow, H. A., Cornford, M. E., Walot, I., & Goldberg, M. A. (1998). Cerebral toxoplasmosis and lymphoma in AIDS: perfusion MR imaging experience in 13 patients. *Radiology*, 208(3), 663-669. <https://doi.org/10.1148/radiology.208.3.9722843>.

213. Esiri, M. M., Biddolph, S. C., & Morris, C. S. (1998). Prevalence of Alzheimer plaques in AIDS. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 65(1), 29-33. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.65.1.29>.
214. European AIDS Clinical Society (2009-2017). *Guidelines version 5.0. - 9,0*, <http://www.eacsociety.org/guidelines/guidelines-archive/archive.html>.
215. European Centre for Disease Prevention and Control WHO Regional Office for Europe (2016). *HIV/AIDS surveillance in Europe 2017: 2016 data*. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hivaids-surveillance-europe-2017-016-data>.
216. European Centre for Disease Prevention and Control (2017). HIV testing. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2017 progress report. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/HIV%20testing.pdf>.
217. Everall, I. P., Luthert, P. J., & Lantos, P. L. (1991). Neuronal loss in the frontal cortex in HIV infection. *The Lancet*, 337(8750), 1119-1121. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92786-2](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92786-2).
218. Fenton, M. J., Vermeulen, M. W., Kim, S., Burdick, M. A. R. I. E., Strieter, R. M., & Kornfeld, H. A. R. D. Y. (1997). Induction of gamma interferon production in human alveolar macrophages by *Mycobacterium tuberculosis*. *Infection and immunity*, 65(12), 5149-5156.
219. Ferre, A. L., Hunt, P. W., McConnell, D. H., Morris, M. M., Garcia, J. C., Pollard, R. B. & Shacklett, B. L. (2010). HIV controllers with HLA-DRB1*13 and HLA-DQB1*06 alleles have strong, polyfunctional mucosal CD4+ T-cell responses. *Journal of virology*, 84(21). doi: 11020-11029, 10.1128/JVI.00980-10.
220. Fiala, M., Eshleman, A. J., Cashman, J., Lin, J., Lossinsky, A. S., Suarez, V. & Chiappelli, F. (2005). Cocaine increases human immunodeficiency virus type 1 neuroinvasion through remodeling brain microvascular endothelial cells. *Journal of neurovirology*, 11(3), 281-291. <https://doi.org/10.1080/13550280590952835>.
221. Figueiredo, J. F. D. C., Rodrigues, M. D. L. V., Deghaide, N. H. S., & Donadi, E. A. (2008). HLA profile in patients with AIDS and tuberculosis. *Brazilian*

Journal of Infectious Diseases, 12(4), 278-280. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702008000400004>.

222. Fitzner, B., Hecker, M., & Zettl, U. K. (2015). Molecular biomarkers in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Autoimmunity reviews*, 14(10), 903-913. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.06.001>.

223. Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.

224. Fowotade, A., Okonko, I. O., Agbede, O. O., & Suleiman, S. T. (2015). High seropositivity of IgG and IgM antibodies against cytomegalovirus (CMV) among HIV-1 seropositive patients in Ilorin, Nigeria. *African health sciences*, 15(1), 1-9. <http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v15i1.1>.

225. Gandhi, N. R., Moll, A., Sturm, A. W., Pawinski, R., Govender, T., Lalloo, U., & Friedland, G. (2006). Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *The Lancet*, 368(9547), 1575-1580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69573-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69573-1).

226. Ganiem, A. R., Dian, S., Indriati, A., Chaidir, L., Wisaksana, R., Sturm, P., & van Crevel, R. (2013). Cerebral toxoplasmosis mimicking subacute meningitis in HIV-infected patients; a cohort study from Indonesia. *PLoS neglected tropical diseases*, 7(1), e1994. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69573-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69573-1).

227. Gavazzi, G., & Krause, KH. (2002). Ageing and infection. *The Lancet infectious diseases*, 2(11), 659-666, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(02\)00437-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00437-1).

228. Girardi, E., Antonucci, G., Vanacore, P., Palmieri, F., Matteelli, A., Iemoli, E., & Ippolito, G. (2004). Tuberculosis in HIV-infected persons in the context of wide availability of highly active antiretroviral therapy. *European Respiratory Journal*, 24(1), 11-17. doi: 10.1183/09031936.04.00109303.

229. Gisslén, M., Svedhem, V., Lindborg, L., Flamholz, L., Norrgren, H., Wendahl, S., & Sönnernborg, A. (2017). Sweden, the first country to achieve the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)/World Health Organization

(WHO) 90-90-90 continuum of HIV care targets. *HIV medicine*, 18(4), 305-307. <https://doi.org/10.1111/hiv.12431>.

230. Gjergji, M., Bushati, J., Harxhi, A., Hafizi, H., & Pipero, P. (2017). Tuberculosis in HIV/AIDS patients. *Adv Tech Clin Microbiol*, 1(3), 16. <https://doi.org/10.15406/jeid.2017.1.00003>.

231. Glaziou, P., Floyd, K., & Raviglione, M. C. (2018). Global Epidemiology of Tuberculosis. *In Seminars in respiratory and critical care medicine*, 39(03), 271-285.

232. Glimåker, M., Olcén, P., & Andersson, B. (1994). Interferon- γ in cerebrospinal fluid from patients with viral and bacterial meningitis. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 26(2), 141-147. <https://doi.org/10.3109/00365549409011777>.

233. Gonen-Gross, T., Achdout, H., Arnon, T. I., Gazit, R., Stern, N., Hořejší, V. & Mandelboim, O. (2005). The CD85J/leukocyte inhibitory receptor-1 distinguishes between conformed and β 2-microglobulin-free HLA-G molecules. *The Journal of Immunology*, 175(8), 4866-4874. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.8.4866>.

234. Gongvatana, A., Schweinsburg, B. C., Taylor, M. J., Theilmann, R. J., Letendre, S. L., Alhassoon, O. M., & Frank, L. R. (2009). White matter tract injury and cognitive impairment in human immunodeficiency virusinfected individuals. *Journal of neurovirology*, 15(2), 187-195.

235. Goodkin, K., Miller, E. N., Cox, C., Reynolds, S., Becker, J. T., Martin, E. & Study, M. A. C. (2017). Effect of ageing on neurocognitive function by stage of HIV infection: evidence from the Multicenter AIDS Cohort Study. *The Lancet HIV*, 4(9), e411-e422. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30098-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30098-X).

236. Goodkin, K., Wilkie, F. L., Concha, M., Hinkin, C. H., Symes, S., Baldewicz, T. T., & Khamis, I. (2001). Aging and neuro-AIDS conditions and the changing spectrum of HIV-1-associated morbidity and mortality. *Journal of Clinical Epidemiology*, 54(12), S35-S43. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(01\)00445-0](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(01)00445-0).

237. Gopal, S., Achenbach, C. J., Yanik, E. L., Dittmer, D. P., Eron, J. J., & Engels, E. A. (2014). Moving forward in HIV-associated cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 32(9), 876. <https://dx.doi.org/10.1200%2FJCO.2013.53.1376>.
238. Grabar, S., Selinger-Leneman, H., Abgrall, S., Pialoux, G., Weiss, L., & Costagliola, D. (2009). Prevalence and comparative characteristics of long-term nonprogressors and HIV controller patients in the French Hospital Database on HIV. *AIDS*, 23(9), 1163-1169. doi: 10.1097/QAD.0b013e32832b44c8.
239. Grant, I. H., Gold, J. W., Rosenblum, M., Niedzwiecki, D., & Armstrong, D. (1990). Toxoplasma gondii serology in HIV-infected patients: the development of central nervous system toxoplasmosis in AIDS. *AIDS*, 4(6), 519-521.
240. Greene, M., Justice, A. C., Lampiris, H. W., & Valcour, V. (2013). Management of human immunodeficiency virus infection in advanced age. *Jama*, 309(13), 1397-1405. doi: 10.1001/jama.2013.2963.
241. Gupta, S. M., Ray, K., & Bala, M. (2004). Evaluation of beta2 microglobulin level as a marker to determine HIV/AIDS progression. *The Journal of communicable diseases*, 36(3), 166-170.
242. Hagberg, L., Cinque, P., Gisslen, M., Brew, B. J., Spudich, S., Bestetti, A. & Fuchs, D. (2010). Cerebrospinal fluid neopterin: an informative biomarker of central nervous system immune activation in HIV-1 infection. *AIDS research and therapy*, 7(1), 15. <https://doi.org/10.1186/1742-6405-7-15>.
243. Halonen, S. K., & Weiss, L. M. (2000). Investigation into the mechanism of gamma interferon-mediated inhibition of Toxoplasma gondii in murine astrocytes. *Infection and immunity*, 68(6), 3426-3430. doi: 10.1128/IAI.68.6.3426-3430.2000.
244. Halota, W., Jaruga, B., & Pawłowska, M. (2002). Serum neopterin and beta2-microglobulin concentration as «prognostic markers» of AIDS. *Polski merkurusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 13(74), 126-128.
245. Hardy, D. J., & Vance, D. E. (2009). The neuropsychology of HIV/AIDS in older adults. *Neuropsychology review*, 19(2), 263. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9087-0>.

246. Hasse, B., Ledergerber, B., Furrer, H., Battegay, M., Hirschel, B., Cavassini, M., & Swiss HIV Cohort Study. (2011). Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, 53(11), 1130-1139. <https://doi.org/10.1093/cid/cir626>.
247. Heaton, R. K., Clifford, D. B., Franklin, D. R., Woods, S. P., Ake, C., Vaida, F. & Rivera-Mindt, M. (2010). HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*, 75(23), 2087-2096. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318200d727>.
248. Helb, D., Jones, M., Story, E., Boehme, C., Wallace, E., Ho, K., & Safi, H. (2010). Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *Journal of clinical microbiology*, 48(1), 229-237. doi: 10.1128/JCM.01463-09.
249. Henao, N. A. & Vagner, B. (2011). Infections of the central nervous system by Candida. *J Infect Dis Immun*, 3(5), 79-84.
250. Henriquez, S. A., Brett, R., Alexander, J., Pratt, J., & Roberts, C. W. (2009). Neuropsychiatric disease and Toxoplasma gondii infection. *Neuroimmunomodulation*, 16(2), 122-133. <https://doi.org/10.1159/000180267>.
251. Hof, P. R., & Morrison, J. H. (2004). The aging brain: morphomolecular senescence of cortical circuits. *Trends in neurosciences*, 27(10), 607-613. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.07.013>.
252. Hogan, C., & Wilkins, E. (2011). Neurological complications in HIV. *Clinical Medicine*, 11(6), 571-575.
253. Hori, K., Burd, P. R., Furuke, K., Kutza, J., Weih, KA. & Clouse, KA. (1999). Human Immunodeficiency Virus-1–Infected Macrophages Induce Inducible Nitric Oxide Synthase and Nitric Oxide (NO) Production in Astrocytes: Astrocytic NO as a Possible Mediator of Neural Damage in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Blood*, 93(6), 1843-1850.
254. Huang, W. C., Havel, J. J., Zhau, H. E., Qian, W. P., Lue, H. W., Chu, C. Y. & Chung, L. W. (2008). β 2-Microglobulin signaling blockade inhibited androgen

receptor axis and caused apoptosis in human prostate cancer cells. *Clinical Cancer Research*, 14(17), 5341-5347. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0793.

255. Hudson, L., Liu, J., Nath, A., Jones, M., Raghavan, R., Narayan, O., ... & Everall, I. (2000). Detection of the human immunodeficiency virus regulatory protein tat in CNS tissues. *Journal of neurovirology*, 6(2), 145-155.

256. Huffnagle, G. B., Lipscomb, M. F., Lovchik, J. A., Hoag, K. A., & Street, N. E. (1994). The role of CD4+ and CD8+ T cells in the protective inflammatory response to a pulmonary cryptococcal infection. *Journal of leukocyte biology*, 55(1), 35-42. <https://doi.org/10.1002/jlb.55.1.35>.

257. Ide, T., & Kamijo, Y. (2008). Myelin basic protein in cerebrospinal fluid: a predictive marker of delayed encephalopathy from carbon monoxide poisoning. *The American journal of emergency medicine*, 26(8), 908-912. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2007.11.021>.

258. Insight Start Study Group. (2015). Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 373(9), 795-807. doi: 10.1056/NEJMoa1506816.

259. Isezuo, S. A., Sani, A. Z., Ezunu, E., Maiyaki, S., Njoku, C. H., & Obembe, A. (2009). Clinical neuropathy in HIV/AIDS: an eight-year review of hospitalized patients in Sokoto, northwestern Nigeria. *Tropical doctor*, 39(3), 133-135. <https://doi.org/10.1258%2Ftd.2008.080313>.

260. Iwata, K., Matsuura, T., Sakurai, K., Nakagawa, A., & Goto, Y. (2007). High-resolution crystal structure of β 2-microglobulin formed at pH 7.0. *Journal of biochemistry*, 142(3), 413-419. <https://doi.org/10.1093/jb/mvm148>.

261. Jarrin, I., Geskus, R., Bhaskaran, K., Prins, M., Perez-Hoyos, S., Muga, R. & Amo, J. D. (2008). Gender differences in HIV progression to AIDS and death in industrialized countries: slower disease progression following HIV seroconversion in women. *American journal of epidemiology*, 168(5), 532-540. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn179>.

262. Jaryal, A., Raina, R., Sarkar, M., & Sharma, A. (2011). Manifestations of tuberculosis in HIV/AIDS patients and its relationship with CD4 count. *Lung India*:

official organ of Indian Chest Society, 28(4), 263. <https://dx.doi.org/10.4103%2F0970-2113.85687>.

263. Johnson, T., & Nath, A. (2011). Immune reconstitution inflammatory syndrome and the central nervous system. *Current opinion in neurology*, 24(3), 284-290. doi: 10.1097/WCO.0b013e328346be57.

264. Jones, J. L., Dargelas, V., Roberts, J., Press, C., Remington, J. S., & Montoya, J. G. (2009). Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 49(6), 878-884. <https://doi.org/10.1086/605433>.

265. Juby, A., Tench, S., & Baker, V. (2002). The value of clock drawing in identifying executive cognitive dysfunction in people with a normal Mini-Mental State Examination score. *Cmaj*, 167(8), 859-864.

266. Julg, B., Moodley, E. S., Qi, Y., Ramduth, D., Reddy, S., Mncube, Z. & Walker, B. D. (2011). Possession of HLA class II DRB1* 1303 associates with reduced viral loads in chronic HIV-1 clade C and B infection. *Journal of Infectious Diseases*, 203(6), 803-809. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq122>.

267. Kamat, A., Lyons, J. L., Misra, V., Uno, H., Morgello, S., Singer, E. J. & Gabuzda, D. (2012). Monocyte activation markers in cerebrospinal fluid associated with impaired neurocognitive testing in advanced HIV infection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999), 60(3), 234. <https://dx.doi.org/10.1097%2FQAI.0b013e318256f3bc>.

268. Kamerkar, S., & Davis, P. H. (2012). *Toxoplasma* on the brain: understanding host-pathogen interactions in chronic CNS infection. *Journal of parasitology research*, 2012. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/589295>.

269. Kannangai, R., Sachithanandham, J., Mahadevan, A., Abraham, A. M., Sridharan, G., Desai, A., & Shankar, S. K. (2013). Association of neurotropic viruses in HIV-infected individuals who died of secondary complications of tuberculosis, cryptococcosis, or toxoplasmosis in South India. *Journal of clinical microbiology*, 51(3), 1022-1025. doi:10.1128/JCM.03321-12.

270. Kaplan, J. E., Hanson, D., Dworkin, M. S., Frederick, T., Bertolli, J., Lindegren, M. L., & Jones, J. L. (2000). Epidemiology of human immunodeficiency

virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases*, 30(Supplement_1), S5-S14.

271. Kasjko, D., Jasinskis, V., Eglite, J., Golushko, J., Sture, G., Kalimulin, A. & Viksna, L. (2014). Research of HLA II class DRB1, DQA1, DQB1 genetic markers in patients with HIV infection and AIDS. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 4482-4500. <https://doi.org/10.9734/BJMMR/2014/8734>.

272. Kedzierska, K., & Crowe, S. M. (2001). Cytokines and HIV-1: interactions and clinical implications. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 12(3), 133-150. <https://doi.org/10.1177%2F095632020101200301>.

273. Kelly, M. J., Benjamin, L. A., Cartwright, K., Ajdukiewicz, K. M., Cohen, D. B., Menyere, M., & Lalloo, D. G. (2011). Epstein-barr virus coinfection in cerebrospinal fluid is associated with increased mortality in Malawian adults with bacterial meningitis. *Journal of Infectious Diseases*, 205(1), 106-110. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir707>.

274. Khan, A., Su, C., German, M., Storch, G. A., Clifford, D. B., & Sibley, L. D. (2005). Genotyping of *Toxoplasma gondii* strains from immunocompromised patients reveals high prevalence of type I strains. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(12), 5881-5887. doi: 10.1128/JCM.43.12.5881-5887.2005.

275. Khan, N., Hislop, A., Gudgeon, N., Cobbold, M., Khanna, R., Nayak, L. & Moss, P. A. (2004). Herpesvirus-specific CD8 T cell immunity in old age: cytomegalovirus impairs the response to a coresident EBV infection. *The Journal of Immunology*, 173(12), 7481-7489. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.12.7481>.

276. Kimura, H., Ito, Y., Suzuki, R., & Nishiyama, Y. (2008). Measuring Epstein–Barr virus (EBV) load: the significance and application for each EBV-associated disease. *Reviews in medical virology*, 18(5), 305-319. <https://doi.org/10.1002/rmv.582>.

277. Kohli, R., Klein, R. S., Schoenbaum, E. E., Anastos, K., Minkoff, H., & Sacks, H. S. (2006). Aging and HIV infection. *Journal of Urban Health*, 83(1), 31. <https://doi.org/10.1007/s11524-005-9005-6>.

278. Kondrusik, M., Zajkowska, J., Pancewicz, S., Swierzbńska, R., Grygorczuk, S., & Hermanowska-Szpakowicz, T. (2005). Interferon gamma concentration in the cerebrospinal fluid of patients with tick-borne encephalitis. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 39(2), 109-113.
279. Kranick, S. M., & Nath, A. (2012). Neurologic complications of HIV-1 infection and its treatment in the era of antiretroviral therapy. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 18(6 Infectious Disease), 1319. <https://dx.doi.org/10.1212%2F01.CON.0000423849.24900.ec>.
280. Kumar A. M, Borodowsky I, Fernandez B, Gonzalez L, Kumar M. Human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in different regions of human brain: quantification using real-time reverse transcriptase–polymerase chain reaction. *Journal of neurovirology*. 2007;13(3), 210-24.
281. Kumar, P. (2013). Long term non-progressor (LTNP) HIV infection. *The Indian journal of medical research*, 138(3), 291.
282. Kwakwa, H. A., & Ghobrial, M. W. (2001). Primary cerebellar degeneration and HIV. *Archives of internal medicine*, 161(12), 1555-1556.
283. Langford, S. E., Ananworanich, J., & Cooper, D. A. (2007). Predictors of disease progression in HIV infection: a review. *AIDS research and therapy*, 4(1), 11. <https://doi.org/10.1186/1742-6405-4-11>.
284. Lavery, L. L., Starenchak, S. M., Flynn, W. B., Stoeff, M. A., Schaffner, R., & Newman, A. B. (2005). The clock drawing test is an independent predictor of incident use of 24-hour care in a retirement community. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 60(7), 928-932. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.7.928>.
285. Lawrence, D. M., & Major, E. O. (2002). HIV-1 and the brain: connections between HIV-1-associated dementia, neuropathology and neuroimmunology. *Microbes and Infection*, 4(3), 301-308. [https://doi.org/10.1016/S1286-4579\(02\)01542-3](https://doi.org/10.1016/S1286-4579(02)01542-3).
286. Lederman, M. M., Georges, D. L., Kusner, D. J., Mudido, P., Giam, C. Z., & Toossi, Z. (1994). Mycobacterium tuberculosis and its purified protein derivative

activate expression of the human immunodeficiency virus. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*, 7(7), 727-733.

287. Letendre, S. (2011). Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Topics in antiviral medicine*, 19(4), 137.

288. Letendre, S., Marquie-Beck, J., Capparelli, E., Best, B., Clifford, D., Collier, A. C. & Simpson, D. (2008). Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Archives of neurology*, 65(1), 65-70, [10.1001/archneurol.2007.31](https://doi.org/10.1001/archneurol.2007.31).

289. Li, W., Xia, J. A., Zhou, X., Ma, Y., Shen, G., & Qiu, F. W. (2017). Association of HLA alleles (A, B, DRB1) and HIV-1 infection in the Han population of Hubei, China. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*, 37(1), 131-139. <https://doi.org/10.1007/s11596-017-1706-z>.

290. Li, W., Li, G., Steiner, J., & Nath, A. (2009). Role of Tat protein in HIV neuropathogenesis. *Neurotoxicity research*, 16(3), 205-220, <https://doi.org/doi:10.1007/s12640-009-9047-8>.

291. Li, Y., Wang, X., Tian, S., Guo, C. J., Douglas, S. D., & Ho, W. Z. (2002). Methadone enhances human immunodeficiency virus infection of human immune cells. *The Journal of infectious diseases*, 185(1), 118-122. <https://doi.org/10.1086/338011>.

292. Liabeuf, S., Lenglet, A., Desjardins, L., Neiryneck, N., Glorieux, G., Lemke, H. D. & European Uremic Toxin Work Group (EUTox). (2012). Plasma beta-2 microglobulin is associated with cardiovascular disease in uremic patients. *Kidney international*, 82(12), 1297-1303. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.301>.

293. Liu, H., Shiryayev, S. A., Chernov, A. V., Kim, Y., Shubayev, I., Remacle, A. G. & Shubayev, V. I. (2012). Immunodominant fragments of myelin basic protein initiate T cell-dependent pain. *Journal of neuroinflammation*, 9(1), 119. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-119>.

294. Liu, H., Xu, E., Liu, J., & Xiong, H. (2016). Oligodendrocyte injury and pathogenesis of hiv-1-associated neurocognitive disorders. *Brain sciences*, 6(3), 23. <https://doi.org/10.3390/brainsci6030023>.
295. Lu, C. H., Chang, W. N., & Chang, H. W. (2001). The prognostic factors of adult tuberculous meningitis. *Infection*, 29(6), 299-304. <https://doi.org/10.1007/s15010-001-1100-3>.
296. Luft, B. J., Chua, A. (2000). Central nervous system toxoplasmosis in HIV pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Current Infectious Disease Reports*, 2(4), 358-362. <https://doi.org/10.1007/s11908-000-0016-x>.
297. Luz, P. M., Bruyand, M., Ribeiro, S., Bonnet, F., Moreira, R. I., Hessamfar, M., & Dabis, F. (2014). AIDS and non-AIDS severe morbidity associated with hospitalizations among HIV-infected patients in two regions with universal access to care and antiretroviral therapy, France and Brazil, 2000–2008: hospital-based cohort studies. *BMC infectious diseases*, 14(1), 278. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-278>.
298. Lytvyn, K. Y., Shostakovych-Koretskaya, L. R., Chykarenko, Z. O., Volikova, O. O., Kravchenko, O. M., Okunevich N. V. (2016) Characteristics of HIV infection in patients over 55 years of age. 1st International Workshop on Healthy Living with HIV/22-23 September 2016 in Barcelona, Spain, Abstract #14.
299. Mack, K. A., & Ory, M. G. (2003). AIDS and older Americans at the end of the twentieth century. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999), 33, S68-75.
300. Mack, U., Migliori, G. B., Sester, M., Rieder, H. L., Ehlers, S., Goletti, D., & Arend, S. M. (2009). LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *European Respiratory Journal*, 33(5), 956-973. doi:10.1183/09031936.00120908.
301. Mahajan, S. D., Aalinkeel, R., Sykes, D. E., Reynolds, J. L., Bindukumar, B., Fernandez, S. F., & Schwartz, S. A. (2008). Tight junction regulation by morphine

and HIV-1 tat modulates blood–brain barrier permeability. *Journal of clinical immunology*, 28(5), 528. <https://doi.org/10.1007/s10875-008-9208-1>.

302. Mahy, M., Autenrieth, C. S., Stanecki, K., & Wynd, S. (2014). Increasing trends in HIV prevalence among people aged 50 years and older: evidence from estimates and survey data. *AIDS*, 28(4), S453. <https://dx.doi.org/10.1097%2FQAD.0000000000000479>.

303. Manosuthi, W., Chottanapand, S., Thongyen, S., Chaovavanich, A., & Sungkanuparph, S. (2006). Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 43(1), 42-46. doi:10.1097/01.qai.0000230521.86964.86.

304. Manzardo, C., del Mar Ortega, M., Sued, O., García, F., Moreno, A., & Miró, J. (2005). Central nervous system opportunistic infections in developed countries in the highly active antiretroviral therapy era. *Journal of neurovirology*, 11, 72–82.

305. Marais, S., Meintjes, G., Lesosky, M., Wilkinson, K. A., & Wilkinson, R. J. (2016). Interleukin-17 mediated differences in the pathogenesis of HIV-1-associated tuberculous and cryptococcal meningitis. *AIDS (London, England)*, 30(3), 395-404. <https://dx.doi.org/10.1097%2FQAD.0000000000000904>.

306. Marra, C. M., Zhao, Y., Clifford, D. B., Letendre, S., Evans, S., Henry, K. & McArthur, J. C. (2009). Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS (London, England)*, 23(11), 1359. <https://dx.doi.org/10.1097%2FQAD.0b013e32832c4152>.

307. Martelius, T., Lappalainen, M., Palomäki, M., & Anttila, V. J. (2011). Clinical characteristics of patients with Epstein Barr virus in cerebrospinal fluid. *BMC infectious diseases*, 11(1), 281.

308. Marukutira, T., Huprikar, S., Azie, N., Quan, S. P., Meier-Kriesche, H. U., & Horn, D. L. (2014). Clinical characteristics and outcomes in 303 HIV-infected patients with invasive fungal infections: data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance registry, a multicenter, observational study. *HIV/AIDS (Auckland, NZ)*, 6, 39. <https://dx.doi.org/10.2147%2FHIV.S53910>.

309. Marx, J. L. (1982). New disease baffles medical community. *Science*, 217(4560), 618-621.

310. Masur, H., Brooks, J. T., Benson, C. A., Holmes, K. K., Pau, A. K., & Kaplan, J. E. (2014). Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 58(9), 1308-1311. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu094>.

311. Mathur, A. D., & Devesh, S. (2017). A Comparative Study of CSF Viral RNA Loads between HIV Positive Patients with Neurological Manifestations and Neurologically Asymptomatic HIV Patients. *Journal of the Association of Physicians of India*, 65, 14.

312. Mattson, M.P., Chan, S.L. & Duan, W. (2002). Modification of brain aging and neurodegenerative disorders by genes, diet, and behavior. *Physiological reviews*, 82(3), 637-672. <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2002>.

313. McArthur, J. C., Steiner, J., Sacktor, N., & Nath, A. (2010). Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: mind the gap. *Annals of neurology*, 67(6), 699-714. <https://doi.org/10.1002/ana.22053>.

314. McCutchan, J. A., Wu, J. W., Robertson, K., Koletar, S. L., Ellis, R. J., Cohn, S. & Williams, P. L. (2007). HIV suppression by HAART preserves cognitive function in advanced, immune-reconstituted AIDS patients. *AIDS*, 21(9), 1109-1117. doi:10.1097/QAD.0b013e3280ef6acd.

315. Mellors, J. W., Munoz, A., Giorgi, J. V., Margolick, J. B., Tassoni, C. J., Gupta, P. & Phair, J. P. (1997). Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Annals of internal medicine*, 126(12), 946-954. doi:10.7326/0003-4819-126-12-199706150-00003.

316. Minagar, A., Commins, D., Alexander, J. S., Hoque, R., Chiappelli, F., Singer, E. J., & Shapshak, P. (2008). *NeuroAIDS. Molecular diagnosis & therapy*, 12(1), 25-43.

317. Möckel, M., Muller, R., Searle, J., Slagman, A., De Bruyne, B., Serruys, P., & Maehara, A. (2015). Usefulness of beta2-microglobulin as a predictor of all-cause and nonculprit lesion-related cardiovascular events in acute coronary syndromes (from the PROSPECT study). *The American journal of cardiology*, 116(7), 1034-1040. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.07.017>.
318. Modi, M., Mochan, A., & Modi, G. (2004). Management of HIV-associated focal brain lesions in developing countries. *Qjm*, 97(7), 413-421. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hch080>.
319. Moran, C. A., Terry, C., Nguyen, M. L. T., & Sheth, A. N. (2018). Use of Cerebrospinal Fluid (1, 3)- β -D-Glucan to Monitor Treatment Response in *Candida albicans* Meningitis in an HIV-infected Patient. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 26(6), e70-e72. doi: 10.1097/IPC.0000000000000624.
320. Morris, K. A., Davies, N. W. S., & Brew, B. J. (2010). A guide to interpretation of neuroimmunological biomarkers in the combined antiretroviral therapy-era of HIV central nervous system disease. *Neurobehav HIV Med*, 2, 59-72.
321. Morris, L., Silber, E., Sonnenberg, P., Eintracht, S., Nyoka, S., Lyons, S. F., & Martin, D. J. (1998). High human immunodeficiency virus type 1 RNA load in the cerebrospinal fluid from patients with lymphocytic meningitis. *Journal of Infectious Diseases*, 177(2), 473-476. <https://doi.org/10.1086/517379>.
322. Müller, M., Wandel, S., Colebunders, R., Attia, S., Furrer, H., & Egger, M. (2010). Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*, 10(4), 251-261. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70026-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70026-8).
323. Nair, A. K., Gavett, B. E., Damman, M., Dekker, W., Green, R. C., Mandel, A., & Stern, R. A. (2010). Clock drawing test ratings by dementia specialists: interrater reliability and diagnostic accuracy. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 22(1), 85-92.

324. Nair, M., Jayant, R. D., Kaushik, A., & Sagar, V. (2016). Getting into the brain: Potential of nanotechnology in the management of NeuroAIDS. *Advanced drug delivery reviews*, 103, 202-217. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.02.008>.
325. Nath, A., Schiess, N., Venkatesan, A., Rumbaugh, J., Sacktor, N., & McArthur, J. (2008). Evolution of HIV dementia with HIV infection. *International Review of Psychiatry*, 20(1), 25-31. <https://doi.org/10.1080/09540260701861930>.
326. Navia, B. A., Jordan, B. D., & Price, R. W. (1986). The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 19(6), 517-524. <https://doi.org/10.1002/ana.410190602>.
327. Negin, J., & Cumming, R. G. (2010). HIV infection in older adults in sub-Saharan Africa: extrapolating prevalence from existing data. *Bulletin of the World Health Organization*, 88, 847-853.
328. Nogueras, C., Sala, M., Sasal, M., Vinas, J., Garcia, N., Bella, M. R., ... & Segura, F. (2002). Recurrent stroke as a manifestation of primary angiitis of the central nervous system in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Archives of neurology*, 59(3), 468-473. doi: 10.1001/archneur.59.3.468.
329. Nelson, C. A., & Zunt, J. R. (2011). Tuberculosis of the central nervous system in immunocompromised patients: HIV infection and solid organ transplant recipients. *Clinical infectious diseases*, 53(9), 915-926. <https://doi.org/10.1093/cid/cir508>.
330. Nissapatorn, V. (2011). Toxoplasmosis in HIV/AIDS Patients-a living legacy. In *Microbes, Viruses and Parasites in AIDS Process. InTech*, 351p.
331. Nolting, T., Lindecke, A., Koutsilieri, E., Maschke, M., Husstedt, I. W., Sopper, S. & Arendt, G. (2009). Measurement of soluble inflammatory mediators in cerebrospinal fluid of human immunodeficiency virus-positive patients at distinct stages of infection by solid-phase protein array. *Journal of neurovirology*, 15(5-6), 390-400. <https://doi.org/10.3109/13550280903350192>.
332. Nomura, T., Huang, W. C., E Zhau, H., Josson, S., Mimata, H., & WK Chung, L. (2014). β 2-Microglobulin-mediated signaling as a target for cancer therapy.

Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents), 14(3), 343-352.

333. Oliveira-Cortez, A., Melo, A. C., Chaves, V. E., Condino-Neto, A., & Camargos, P. (2016). Do HLA class II genes protect against pulmonary tuberculosis? A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 35(10), 1567-1580. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2713-x>.

334. Oriol-Tordera, B., Llano, A., Ganoza, C., Cate, S., Hildebrand, W., Sanchez, J. & Olvera, A. (2017). Impact of HLA-DRB1 allele polymorphisms on control of HIV infection in a Peruvian MSM cohort. *Hla*, 90(4), 234-237. <https://doi.org/10.1111/tan.13085>.

335. Ovbiagele, B., & Nath, A. (2011). Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection. *Neurology*, 76(5), 444-450. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820a0cfc>.

336. Pan, L., Liu, F., Zhang, J., Yang, X., Zheng, S., Li, J., & Zhang, Z. (2017). Interferon-Gamma Release Assay Performance of Cerebrospinal Fluid and Peripheral Blood in Tuberculous Meningitis in China. *BioMed research international*, 10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083857>.

337. Pangman, V. C., Sloan, J., & Guse, L. (2000). An examination of psychometric properties of the mini-mental state examination and the standardized mini-mental state examination: implications for clinical practice. *Applied Nursing Research*, 13(4), 209-213. <https://doi.org/10.1053/apnr.2000.9231>.

338. Parant, F., Miallhes, P., Brunel, F., & Gagnieu, M. C. (2018). Dolutegravir-related neurological adverse events: a case report of successful management with therapeutic drug monitoring. *Current drug safety*, 13(1), 69-71. <https://doi.org/10.2174/1574886313666180116124046>.

339. Peluso, M. J., Ferretti, F., Peterson, J., Lee, E., Fuchs, D., Boschini, A. & Spudich, S. (2012). Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well-controlled plasma viral load. *AIDS*, 26(14), 1765-1774. <https://dx.doi.org/10.1097%2FQAD.0b013e328355e6b2>.

340. Perbost, I., Malafronte, B., Pradier, C., Santo, L. D. I., Dunais, B., Counillon, E. & Dellamonica, P. (2005). In the era of highly active antiretroviral therapy, why are HIV-infected patients still admitted to hospital for an inaugural opportunistic infection. *HIV medicine*, 6(4), 232-239. <https://dx.doi.org/10.1097%2FQAD.0b013e328355e6b2>.
341. Phypers, M., Harris, T., & Power, C. (2006). CNS tuberculosis: a longitudinal analysis of epidemiological and clinical features. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 10(1), 99-103.
342. Price, P., Keane, N. M., Stone, S. F., Cheong, K. Y., & French, M. A. (2001). MHC haplotypes affect the expression of opportunistic infections in HIV patients. *Human immunology*, 62(2), 157-164. [https://doi.org/10.1016/S0198-8859\(00\)00239-1](https://doi.org/10.1016/S0198-8859(00)00239-1).
343. Price, R. W., Spudich, S. S., Peterson, J., Joseph, S., Fuchs, D., Zetterberg, H., & Swanstrom, R. (2014). Evolving character of chronic central nervous system HIV infection. *In Seminars in neurology*, 34, (1), 7-13, 10.1055/s-0034-1372337.
344. Pritzker, L. B., Joshi, S., Harauz, G., & Moscarello, M. A. (2000). Deimination of myelin basic protein. Effect of methylation of MBP on its deimination by peptidylarginine deiminase. *Biochemistry*, 39(18), 5382-5388. <https://doi.org/10.1021/bi9925569>.
345. Ranasinghe, S., Cutler, S., Davis, I., Lu, R., Soghoian, D. Z., Qi, Y. & Kuhl, B. (2013). Association of HLA-DRB1-restricted CD4+ T cell responses with HIV immune control. *Nature medicine*, 19(7), 930. <https://doi.org/10.1038/nm.3229>.
346. Ranki, A., Nyberg, M., Ovod, V., Haltia, M., Elovaara, I., Raininko, R., ... & Krohn, K. (1995). Abundant expression of HIV Nef and Rev proteins in brain astrocytes in vivo is associated with dementia. *AIDS (London, England)*, 9(9), 1001-1008. <https://doi.org/10.1038/nm.3229>.
347. Rauchway, A. C., Husain, S., & Selhorst, J. B. (2010). Neurologic presentations of fungal infections. *Neurologic clinics*, 28(1), 293-309. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2009.09.013>.

348. Raymond, A., Hill, A., & Pozniak, A. (2014). Large disparities in HIV treatment cascades between eight European and high-income countries—analysis of break points. *Journal of the International AIDS Society*, 17, 19507. <https://doi.org/10.7448/IAS.17.4.19507>.
349. Rb-Silva, R., Nobrega, C., Reiriz, E., Almeida, S., Sarmiento-Castro, R., Correia-Neves, M., & Horta, A. (2017). Toxoplasmosis-associated IRIS involving the CNS: a case report with longitudinal analysis of T cell subsets. *BMC infectious diseases*, 17(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2159-x>.
350. Reischl, U., Bretagne, S., Krüger, D., Ernault, P., & Costa, J. M. (2003). Comparison of two DNA targets for the diagnosis of Toxoplasmosis by real-time PCR using fluorescence resonance energy transfer hybridization probes. *BMC infectious diseases*, 3(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-3-7>.
351. Richardson, M. & Lass-Flörl, C. (2008). Changing epidemiology of systemic fungal infections. *Clinical Microbiology and Infection*, 14, 5-24. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.01978.x>.
352. Robbins, N., Chaiklang, K., & Supparatpinyo, K. (2016). Better antiretroviral central nervous system penetration is not associated with reduced chronic pain in people living with human immunodeficiency virus. *Anti-infective agents*, 14(1), 38-46.
353. Robertson, K., Liner, J., & Meeker, R. B. (2012). Antiretroviral neurotoxicity. *Journal of neurovirology*, 18(5), 388-399. <https://doi.org/10.1007/s13365-012-0120-3>.
354. Sacktor, N. C., Wong, M., Nakasujja, N., Skolasky, R. L., Selnes, O. A., Musisi, S. & Katabira, E. (2005). The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS*, 19(13), 1367-1374. doi:10.1097/01.aids.0000180790.77379.3a.
355. Sacktor, N., McDermott, M. P., Marder, K., Schifitto, G., Selnes, O. A., McArthur, J. C. & Marcaida, J. A. D. (2002). HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy. *Journal of neurovirology*, 8(2), 136-142.

356. Santoro-Lopes, G., de Pinho, A. M. F., Harrison, L. H., & Schechter, M. (2002). Reduced risk of tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 543-546.
357. Saribas, AS., Khalili, K., & Sariyer, IK. (2015). Dysregulation of autophagy by HIV-1 Nef in human astrocytes. *Cell Cycle*, 14(18), 2899-2904. <https://doi.org/10.1080/15384101.2015.1069927>.
358. Schluger, N. W., Perez, D., & Liu, Y. M. (2002). Reconstitution of immune responses to tuberculosis in patients with HIV infection who receive antiretroviral therapy. *Chest*, 122(2), 597-602. <https://doi.org/10.1378/chest.122.2.597>.
359. Schmid, G. P., Williams, B. G., Garcia-Calleja, J. M., Miller, C., Segar, E., Southworth, M., & Scott, J. (2009). *The unexplored story of HIV and ageing*. Bull WHO 2009;87(3):161-244. <http://www.who.int/bulletin/volumes/87/3/09-064030/en/index.html>.
360. Seipone, I. D., Singh, R., Patel, V. B., Singh, A., Gordon, M. L., Muema, D. M., & Ndung'u, T. (2018). Tuberculous meningitis is associated with higher cerebrospinal HIV-1 viral loads compared to other HIV-1-associated meningitides. *PloS one*, 13(2), e0192060. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192060>.
361. Sellam, J., Proulle, V., Jüngel, A., Ittah, M., Richard, C. M., Gottenberg, J. E., & Mariette, X. (2009). Increased levels of circulating microparticles in primary Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and relation with disease activity. *Arthritis research & therapy*, 11(5), R156. <https://doi.org/10.1186/ar2833>.
362. Servais, J., Nkoghe, D., Schmit, J. C., Arendt, V., Robert, I., Staub, T. & Hemmer, R. (2001). HIV-associated hematologic disorders are correlated with plasma viral load and improve under highly active antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999), 28(3), 221-225. <https://doi.org/10.1097/00042560-200111010-00003>.
363. Seyler, C., Toure, S., Messou, E., Bonard, D., Gabillard, D., & Anglaret, X. (2005). Risk factors for active tuberculosis after antiretroviral treatment initiation

in Abidjan. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 172(1), 123-127. <https://doi.org/10.1164/rccm.200410-1342OC>.

364. Shapshak, P., Duncan, R., Minagar, A., Rodriguez De La Vega, P., Stewart, R. V., & Goodkin, K. (2004). Elevated expression of IFN-gamma in the HIV-1 infected brain. *Front Biosci*, 9, 1073-1081.

365. Shapshak, P., Kanguene, P., Fujimura, R. K., Commins, D., Chiappelli, F., Singer, E. & Nath, A. (2011). *Editorial neuroAIDS review*. *AIDS*, 25(2), 123. <https://dx.doi.org/10.1097%2FQAD.0b013e328340fd42>.

366. Sharma, R. R. (2010). Fungal infections of the nervous system: current perspective and controversies in management. *International Journal of Surgery*, 8(8), 591-601. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2010.07.293>.

367. Sharma, S. K., & Banga, A. (2004). Diagnostic utility of pleural fluid IFN- γ in tuberculosis pleural effusion. *Journal of interferon & cytokine research*, 24(4), 213-217. <https://doi.org/10.1089/107999004323034088>.

368. Sharma, S. K., Mohanan, S., & Sharma, A. (2012). Relevance of latent TB infection in areas of high TB prevalence. *Chest*, 142(3), 761-773. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0142>.

369. Shiramizu, B., Gartner, S., Williams, A., Shikuma, C., Ratto-Kim, S., Watters, M., & Valcour, V. (2005). Circulating proviral HIV DNA and HIV-associated dementia. *AIDS*, 19(1), 45.

370. Shostakovych-Koretska, L. R., Lytvyn, K. Yu., Chykarenko, Z. O., Usenko, T. V., Logvinenko V. O. (2018). Morphological characteristics of brain lesions in HIV positive patients. *Медичні перспективи*, (1), 50-55. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1.124925>.

371. Shostakovych-Koretska, L. R., Lytvyn, K. Yu., Chykarenko, Z. O., Usenko, T. V., Logvinenko V. O. (2017). Morphological manifestations of brain injury associated with HIV and Co-morbidities. 16th European AIDS Conference in Milan: Italy, October 25-27, 2017. Abstract#PE11/27.

372. Shostakovych-Koretska, L. R., Lytvyn, K. Yu., Hubar, I. O., Chykarenko, Z. O., Volikova, O. O., Chukhalova, I. V., Lisnycha O. O. (2018). Characteristics of

HIV-associated diseases of the central nervous system in older people. *Інфекційні хвороби*, (1), 21-27. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.1>.

373. Sibley, L. D., Mordue, D. G., Su, C., Robben, P. M., & Howe, D. K. (2002). Genetic approaches to studying virulence and pathogenesis in *Toxoplasma gondii*. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 357(1417), 81-88. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.1017>.

374. Siddiqi, O. K., Ghebremichael, M., Dang, X., Atadzhanov, M., Kaonga, P., Khoury, M. N., & Koralnik, I. J. (2014). Molecular diagnosis of central nervous system opportunistic infections in HIV-infected Zambian adults. *Clinical Infectious Diseases*, 58(12), 1771-1777. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu191>.

375. Silva, C. A., Oliveira, A. C., Vilas-Boas, L., Fink, M. C. D., Pannuti, C. S. & Vidal, J. E. (2010). Neurologic cytomegalovirus complications in patients with AIDS: retrospective review of 13 cases and review of the literature. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 52(6), 305-310. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652010000600004>.

376. Simon, K., Simon, R., & Serafińska, S. (2010). HIV/AIDS and aging. *Przegląd Epidemiologiczny*, 64(2), 287-292.

377. Sims, C. R., Ostrosky-Zeichner, L., & Rex, J. H. (2005). Invasive candidiasis in immunocompromised hospitalized patients. *Archives of medical research*, 36(6), 660-671, <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.05.015>.

378. Smith, D. M., Zárate, S., Shao, H., Pillai, S. K., Letendre, S. L., Wong, J. K., & HNRC Group. (2009). Pleocytosis is associated with disruption of HIV compartmentalization between blood and cerebral spinal fluid viral populations. *Virology*, 385(1), 204-208. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.11.010>.

379. Snider, W. D., Simpson, D. M., Nielsen, S., Gold, W. J., Metroka, C. E., & Posner, J. B. (1983). Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 14(4), 403-418. <https://doi.org/10.1002/ana.410140404>.

380. Sonkar, S. K., Gupta, A., Atam, V., Chaudhary, S. C., Tripathi, A. K., & Sonkar, G. K. (2012). Clinical profile of neurological manifestation in Human Immunodeficiency Virus-positive patients. *North American journal of medical sciences*, 4(11), 596. doi: 10.4103/1947-2714.103329.
381. Sonnenberg, P., Glynn, J. R., Fielding, K., Murray, J., Godfrey-Faussett, P., & Shearer, S. (2005). How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *Journal of Infectious Diseases*, 191(2), 150-158. <https://doi.org/10.1086/426827>.
382. Spudich, S., & González-Scarano, F. (2012). HIV-1-related central nervous system disease: current issues in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(6), a007120.
383. Spudich, S., Gisslen, M., Hagberg, L., Lee, E., Liegler, T., Brew, B., ... & Price, R. W. (2011). Central nervous system immune activation characterizes primary human immunodeficiency virus 1 infection even in participants with minimal cerebrospinal fluid viral burden. *Journal of Infectious Diseases*, 204(5), 753-760. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir387>.
384. Sreejit, G., Ahmed, A., Parveen, N., Jha, V., Valluri, V. L., Ghosh, S., & Mukhopadhyay, S. (2014). The ESAT-6 protein of *Mycobacterium tuberculosis* interacts with beta-2-microglobulin (β 2M) affecting antigen presentation function of macrophage. *PLoS pathogens*, 10(10), e1004446. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004446>.
385. Steinman, L. (1996). Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system. *Cell*, 85(3), 299-302. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81107-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81107-1).
386. Stowe, R. P., Kozlova, E. V., Yetman, D. L., Walling, D. M., Goodwin, J. S., & Glaser, R. (2007). Chronic herpesvirus reactivation occurs in aging. *Experimental gerontology*, 42(6), 563-570.
387. Subauste, C. S., Wessendarp, M., Portillo, J. A. C., Andrade, R. M., Hinds, L. M., Gomez, F. J. & Haglund, L. A. (2004). Pathogen-specific induction of

CD154 is impaired in CD4+T cells from human immunodeficiency virus–infected patients. *The Journal of infectious diseases*, 189(1), 61-70. <https://doi.org/10.1086/380510>.

388. Sullivan, P. S., Hanson, D. L., Chu, S. Y., Jones, J. L., Ciesielski, C. A., & Adult/Adolescent Spectrum of Disease Group. (1997). Surveillance for thrombocytopenia in persons infected with HIV: results from the multistate Adult and Adolescent Spectrum of Disease Project. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 14(4), 374-379.

389. Sundqvist, E., Buck, D., Warnke, C., Albrecht, E., Gieger, C., Khademi, M. & Søndergaard, H. B. (2014). JC polyomavirus infection is strongly controlled by human leucocyte antigen class II variants. *PLoS pathogens*, 10(4), e1004084. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004430>.

390. Sutherland, R., Yang, H., Scriba, T. J., Ondondo, B., Robinson, N., Conlon, C. & Dorrell, L. (2006). Impaired IFN- γ -secreting capacity in mycobacterial antigen-specific CD4 T cells during chronic HIV-1 infection despite long-term HAART. *AIDS*, 20(6), 821-829. doi: 10.1097/01.aids.0000218545.31716.a4.

391. Svatoňová, J., Bořecká, K., Adam, P., & Lánská, V. (2014). Beta2-microglobulin as a diagnostic marker in cerebrospinal fluid: a follow-up study. *Disease markers*, 2014, 6. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/495402>.

392. Sveinbjornsson, G., Gudbjartsson, D. F., Halldorsson, B. V., Kristinsson, K. G., Gottfredsson, M., Barrett, J. C. & Helgadóttir, H. T. (2016). HLA class II sequence variants influence tuberculosis risk in populations of European ancestry. *Nature genetics*, 48(3), 318. <https://doi.org/10.1038/ng.3498>.

393. Takano, M., Tanuma, J., Tsukada, K., Teruya, K., Kikuchi, Y., Nishijima, T. & Komatsu, H. (2013). Urinary beta-2 microglobulin and alpha-1 microglobulin are useful screening markers for tenofovir-induced kidney tubulopathy in patients with HIV-1 infection: a diagnostic accuracy study. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 19(5), 850-857. <https://doi.org/10.1007/s10156-013-0576-y>.

394. Tan, I. L., Smith, B. R., von Geldern, G., Mateen, F. J., & McArthur, J. C. (2012). HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *The Lancet Neurology*, 11(7), 605-617. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70098-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70098-4).
395. Tarn, A. C., & Lapworth, R. (2001). Biochemical analysis of pleural fluid: what should we measure? *Annals of clinical biochemistry*, 38(4), 311-322, <https://doi.org/10.1258/0004563011900812>.
396. Tauber, S. C., Eiffert, H., Kellner, S., Lugert, R., Bunkowski, S., Schütze, S., & Nau, R. (2014). Fungal encephalitis in human autopsy cases is associated with extensive neuronal damage but only minimal repair. *Neuropathology and applied neurobiology*, 40(5), 610-627. <https://doi.org/10.1111/nan.12044>.
397. Torres, R. A., & Lewis, W. (2014). Aging and HIV/AIDS: pathogenetic role of therapeutic side effects. *Laboratory investigation*, 94(2), 120-128. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2013.142>.
398. Tozzi, V., Balestra, P., Lorenzini, P., Bellagamba, R., Galgani, S., Corpolongo, A., & Visco-Comandini, U. (2005). Prevalence and risk factors for human immunodeficiency virus-associated neurocognitive impairment, 1996 to 2002: Results from an urban observational cohort. *Journal of neurovirology*, 11(3), 265-273.
399. Tozzi, V., Balestra, P., Salvatori, M. F., Vlassi, C., Liuzzi, G., Giancola, M. L. & Antinori, A. (2009). Changes in cognition during antiretroviral therapy: comparison of 2 different ranking systems to measure antiretroviral drug efficacy on HIV-associated neurocognitive disorders. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 52(1), 56-63. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181af83d6.
400. Trujillo, J. R., Jaramillo-Rangel, G., Ortega-Martinez, M., De Oliveira, A. C. P., Vidal, J. E., Bryant, J., & Gallo, R. C. (2005). International NeuroAIDS: prospects of HIV-1 associated neurological complications. *Cell research*, 15(11), 962–969. <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290374>.
401. Tumbarello, M., Rabagliati, R., de Gaetano Donati, K., Bertagnolio, S., Tamburrini, E., Tacconelli, E., & Cauda, R. (2003). Older HIV-positive patients in the era of highly active antiretroviral therapy: changing of a scenario. *AIDS*, 17(1), 128-131.

402. UNAIDS (2014). Fast Track strategy to end the AIDS epidemic by 2030, <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/World-AIDS-Day-Report-2014>.

403. UNAIDS (2016). Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global AIDS update 2016. Geneva: *UNAIDS*, http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf.

404. UNAIDS (2017). Ending AIDS: progress towards the 90–90–90 targets, http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/20170720_Global_AIDS_update_2017.

405. UNAIDS (2018). Global HIV & AIDS statistics - 2018 fact sheet, <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.

406. Underwood, J., & Winston, A. (2016). Guidelines for evaluation and management of cognitive disorders in HIV-positive individuals. *Current HIV/AIDS Reports*, 13(5), 235-240. <https://doi.org/10.1007/s11904-016-0324-x>.

407. Uppin, M. S., Anuradha, S. V. N., Uppin, S. G., Paul, T. R., Prayaga, A. K., & Sundaram, C. (2011). Fungal infections as a contributing cause of death: an autopsy study. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 54(2), 344-349.

408. Valcour, V., Shikuma, C., Shiramizu, B., Watters, M., Poff, P., Selnes, O. & Sacktor, N. (2004). Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology*, 63(5), 822-827. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000134665.58343.8D>.

409. Van de Bovenkamp, M., Nottet, HSLM. & Pereira, CF. (2002). Interactions of human immunodeficiency virus-1 proteins with neurons: possible role in the development of human immunodeficiency virus-1-associated dementia. *European Journal of Clinical Investigation*, 32(8), 619-627.

410. Vidal, J. E., & Boulware, D. R. (2015). Lateral flow assay for cryptococcal antigen: an important advance to improve the continuum of HIV care and reduce cryptococcal meningitis-related mortality. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 57, 38-45. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652015000700008>.

411. Vidal, J. E., Hernandez, A. V., De Oliveira, A. C. P., Dauar, R. F., Barbosa Jr, S. P., & Focaccia, R. (2005). Cerebral toxoplasmosis in HIV-positive patients in

Brazil: clinical features and predictors of treatment response in the HAART era. *AIDS Patient Care & Stds*, 19(10), 626-634. <https://doi.org/10.1089/apc.2005.19.626>.

412. Vivithanaporn, P., Heo, G., Gamble, J., Krentz, H. B., Hoke, A., Gill, M. J., & Power, C. (2010). Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival: a population-based study. *Neurology*, 75(13), 1150-1158. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f4d5bb>.

413. Walensky, R. P., Paltiel, A. D., Losina, E., Mercincavage, L. M., Schackman, B. R., Sax, P. E., ... & Freedberg, K. A. (2006). The survival benefits of AIDS treatment in the United States. *The Journal of infectious diseases*, 194(1), 11-19.

414. Walker, N. F., Scriven, J., Meintjes, G., & Wilkinson, R. J. (2015). Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV/AIDS (Auckland, NZ)*, 7, 49. doi:10.2147/HIV.S42328.

415. Wallis, R. S., Vjecha, M., Amir-Tahmassebi, M., Okwera, A., Byekwaso, F., Nyole, S. & Ellner, J. J. (1993). Influence of tuberculosis on human immunodeficiency virus (HIV-1): enhanced cytokine expression and elevated β 2-microglobulin in HIV-1-associated tuberculosis. *Journal of Infectious Diseases*, 167(1), 43-48. <https://doi.org/10.1093/infdis/167.1.43>.

416. Wanchu, A., Arora, S., Bhatnagar, A., Sud, A., Bamberg, P., & Singh, S. (2004). Beta2 microglobulin as a surrogate marker for HIV infection: good correlation with CD4 counts. *Indian journal of pathology & microbiology*, 47(2), 298-301.

417. Wang, C., Liu, Y., Xu, L. T., Jackson, K. J., Roskin, K. M., Pham, T. D., ... & Furman, D. (2014). Effects of aging, cytomegalovirus infection, and EBV infection on human B cell repertoires. *The Journal of Immunology*, 192(2), 603-611. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301384>.

418. Wang, R., Chen, J., Zhou, S., Li, C., Yuan, G., Xu, W., & Gong, N. (1995). Enzyme-linked immunoadsorbent assays for myelin basic protein and antibodies to myelin basic protein in serum and CSF of patients with diseases of the nervous system. *Journal of West China University of Medical Sciences*, 26(2), 131-134.

419. Wang, X. J. (2010). Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiological reviews*, 90(3), 1195-1268. 01 Jul 2010. <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2008>.
420. Weil, M. T., Möbius, W., Winkler, A., Ruhwedel, T., Wrzos, C., Romanelli, E. & Kerschensteiner, M. (2016). Loss of myelin basic protein function triggers myelin breakdown in models of demyelinating diseases. *Cell reports*, 16(2), 314-322. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.06.008>.
421. Weinberg, A., Bloch, K. C., Li, S., Tang, Y. W., Palmer, M., & Tyler, K. L. (2005). Dual infections of the central nervous system with Epstein-Barr virus. *Journal of Infectious Diseases*, 191(2), 234-237. <https://doi.org/10.1086/426402>.
422. Wesselingh, S.L., Glass, J., McArthur, J.C., Griffin, J.W. & Griffin, D.E. (1994). Cytokine dysregulation in HIV-associated neurological disease. *Advances in neuroimmunology*, 4(3), 199-206. [https://doi.org/10.1016/S0960-5428\(06\)80258-5](https://doi.org/10.1016/S0960-5428(06)80258-5).
423. Wiley, C.A., Soontornniyomkij, V., Radhakrishnan, L., Masliah, E., Mellors, J., Hermann, S.A. & Achim, C.L. (1998). Distribution of brain HIV load in AIDS. *Brain Pathology*, 8(2), 277-284. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1998.tb00153.x>.
424. Wing, E. J. (2016). HIV and aging. *International journal of infectious diseases*, 53, 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.10.004>.
425. Winstanley, P. (1995). Drug treatment of toxoplasmic encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Postgraduate medical journal*, 71(837), 404-408. <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.71.837.404>.
426. Wirleitner, B., Neurauter, G., Schrocksnadel, K., Frick, B., & Fuchs, D. (2003). Interferon- γ -induced conversion of tryptophan: immunologic and neuropsychiatric aspects. *Current medicinal chemistry*, 10(16), 1581-1591. <https://doi.org/10.2174/0929867033457179>.
427. World Health Organization (2016). Guidelines on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organization, http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186275/9789241509565_eng.pdf.

428. World Health Organization. (2016). Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations–2016, <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246200/9789241511124-eng.pdf>.
429. World Health Organization (2017). Global TB Report 2017. WHO; 2017, <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259366/1/9789241565516-eng.pdf?ua=1>.
430. Wright, E. J. (2009). Neurological disease: the effects of HIV and antiretroviral therapy and the implications for early antiretroviral therapy initiation. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 4(5), 447-452. doi: 10.1097/COH.0b013e32832dd0c2.
431. Xia, C., Luo, D., Yu, X., Jiang, S., & Liu, S. (2011). HIV-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Microbes and infection*, 13(5), 419-425. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.01.004>.
432. Yanagisawa, K., Tanuma, J., Hagiwara, S., Gatanaga, H., Kikuchi, Y., & Oka, S. (2013). Epstein-Barr viral load in cerebrospinal fluid as a diagnostic marker of central nervous system involvement of AIDS-related lymphoma. *Internal Medicine*, 52(9), 955-959. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.9088>.
433. Yang, R., Zhang, H., Xiong, Y., Gui, X., Zhang, Y., Deng, L. & Guo, D. (2017). Molecular diagnosis of central nervous system opportunistic infections and mortality in HIV-infected adults in Central China. *AIDS research and therapy*, 14(1), 24. <https://aidsrestherapy.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12981-017-0150-2>.
434. Yap, G., Pesin, M., & Sher, A. (2000). Cutting edge: IL-12 is required for the maintenance of IFN- γ production in T cells mediating chronic resistance to the intracellular pathogen, *Toxoplasma gondii*. *The Journal of Immunology*, 165(2), 628-631. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.2.628>.
435. Yolken, R. H., Dickerson, F. B., & Fuller Torrey, E. (2009). *Toxoplasma* and schizophrenia. *Parasite immunology*, 31(11), 706-715. doi: 10.1111/j.1365-3024.2009.01131.x.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача:

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 та подана 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 $\beta 2$ -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. Кушнірова, 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. Кушнірова. *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. Кушнірова, 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 patientes/
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. Мішкой, І. В. Чухалова, О. О. Лесніча. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2018. № 1. С.24-29. (Здобувачем проведений аналіз літератури за темою публікації, 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, проведена 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 за темою публікації, 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 та подання 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-Корецькая, 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. Патент № 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. Патент № 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. Патент № 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 № u 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. Шакун, 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. Кушнірова, Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. О. Волікова. *Медичні перспективи*. 2014. том XIX. № 2 (1). 2014р. С.85-87. (Здобувачем проведені 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, Чемеріс О. Л., Сафронова Е. Ф. *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. Кушнірова. *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. Кушнірова, 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. Ю. 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 опрацювання 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 опрацюванні 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. С.24-25. (Здобувачем взята участь в зборі та опрацюванні клінічного матеріалу).*

45. Morphological manifestations of brain injury associated with HIV and Co-morbidities/ 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 гістологічного 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. Кушнірова, 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*).

ДОДАТОК Б

Апробація результатів дослідження:

- науково-практична конференції з міжнародною участю «Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування» (Харків, 2011);
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Клініка. Діагностика. Лікування» (Київ, 2011);
- Всеукраїнська науково-практична конференція 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-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні підходи до діагностики та лікування сучасних інфекційних хвороб» (Київ, 2013);
- науково-практична конференція «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (Київ, 2013);
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Клініка. Діагностика. Лікування. Профілактика» (Київ, 2013);
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми парентеральних інфекцій» (Харків, 2013);
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Клініка. Діагностика. Лікування та профілактика» (Київ, 2014);
- Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів «Інфекційні хвороби у загальній практиці і сімейній медицині» (Чернігів, 2014);
- науково-практична конференція «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (Київ, 2014);
- науково-практична конференція з міжнародною участю з сімейної медицини «Від науки до практики» (Дніпропетровськ, 2014);
- Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція інфекціоністів

«Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб» (Харків, 2014); IX 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-практична конференція «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (Київ, 2015);

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Клініка. Діагностика. Лікування. Профілактика» (Київ, 2015);

- науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів «Мечніковські читання – 2016. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій» (Харків, 2016);

- Третя Національна конференція «За кожне життя разом: прискорення до мети 90-90-90» (Київ, 2016);

- Міжнародна конференція «Healthy Living with HIV/22-23» (Барселона, Іспанія, 2016);

- науково-практична конференція «Від науки до практики» (Дніпро, 2017);

- науково-практична конференція інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах» (Житомир, 2017);

- Всеукраїнська науково-практична конференція «Медична допомога інфекційним хворим в умовах реформування галузі охорони здоров'я» (Черкаси, 2017);

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема» (Харків, 2017);

- Міжнародна конференція «16th European AIDS Conference in Milan» (Мілан, Італія, 2017);

- Всеукраїнська науково-практична конференція «Кров'яні інфекції як загальнодержавна проблема» (Луцьк, 2018);
- Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Сучасні діагностичні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста» (Чернівці, 2018).

ДОДАТОК Г

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КЗОЗ Обласна клінічна

інфекційна лікарня м. Харкова

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

М.А. Король

2012 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Оптимізація вибору схеми ВААРТ з урахуванням кількісного визначення РНК ВІЛ у лікворі хворих з ВІЛ-асоційованими ураженнями нервової системи»

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Дніпропетровська державна медична академія,
49044, м. Дніпропетровськ, вул. Дзержинського, 9,
Шостакович-Корецька Людмила Романівна

Литвин Катерина Юріївна
Волікова Ольга Олександрівна
Кушнерова Олена Анатоліївна

3. Джерело інформації:

Шостакович – Корецька Л.Р. 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 // Сучасні аспекти військової медицини: зб. наук. праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. Вип. 18. – К., 2011. – С. 237-244.

Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy/Canestri A., Lescure F.X., Jaureguiberry S., [et al.]/Clin Infect Dis.– 2010 –Vol. 50,N5.–P.773-8.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

КЗОЗ Обласна клінічна інфекційна лікарня, м. Харків.

Термін впровадження: січень – жовтень 2012 р.

загальна кількість спостережень: 46

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень): 43
- не визначені: 1
- негативні: 1

Ефективність впровадження: 93,4%

Зауваження, пропозиції: продовжувати впровадження.

Відповідальний за впровадження

кандидат медичних наук,

асистент кафедри інфекційних хвороб ХНМУ

М.А. Король

О.Є. Бондар

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Обласної клінічної

інфекційної лікарні

м. Івано-Франківська

Р.С. Остяк

2013 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Спосіб прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції залежно від генетичних факторів та ефективності ВААРТ».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

КЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

49044, м. Дніпропетровськ, вул. Дзержинського, 9,

Шостакович-Корецька Людмила Романівна

Волікова Ольга Олександрівна

Литвин Катерина Юріївна

Кушнерова Олена Анатоліївна

Чикаренко Зоя Олександрівна

3. Джерело інформації: 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 // Збірник наукових праць Головного військово-медичного клінічного центру (ГВМКЦ) Головного військово-клінічного госпіталю (ГВКГ) Міністерства оборони (МО) України - «Сучасні аспекти військової медицини». – м. Київ. – 2011 р. - С. 237-244.

Моніторинг високоактивної антиретровірусної терапії у хворих на ВІЛ-інфекцію: значення вимірів рівнів неоптерину та β_2 - мікроглобуліну у сироватці крові /

Л.Р. Шостакович-Корецька, А.В. Чергінець, М.О. Турчин (та інш.) // Укр. мед. часопис, 4 (66) – VII/VIII. - 2008. – С.136-141.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

Обласна клінічна інфекційна лікарня, м. Івано-Франківськ

термін впровадження:

загальна кількість спостережень:

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень):

- не визначені:

- негативні:

Ефективність впровадження:

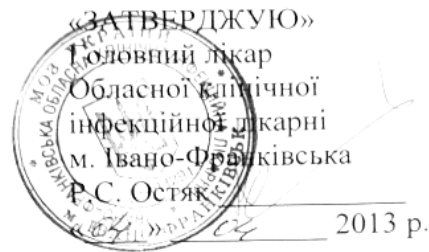
Зауваження, пропозиції:

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря

з лікувальної роботи

Андрусишин Л.І.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Прогнозування розвитку уражень нервової системи у ВІЛ-інфікованих залежно від генетичних факторів».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

КЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
49044, м. Дніпропетровськ, вул. Держинського, 9,
Шостакович-Корецька Людмила Романівна
Литвин Катерина Юріївна
Волікова Ольга Олександрівна
Кушнерова Олена Анатоліївна
Чикаренко Зоя Олександрівна

3. Джерело інформації: 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 // Збірник наукових праць Головного військово-медичного клінічного центру (ГВМКЦ) Головного військово-клінічного госпіталю (ГВКГ) Міністерства оборони (МО) України - «Сучасні аспекти військової медицини». – м. Київ. – 2011 р. - С. 237-244.

Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy/Canestri A., Lescure F.X., Jaureguiberry S., [et al.]/Clin Infect Dis.– 2010 –Vol. 50,N5.–P.773-8.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

Обласна клінічна інфекційна лікарня, м. Івано-Франківськ
термін впровадження:
загальна кількість спостережень:
Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень):
- не визначені:
- негативні:

Ефективність впровадження:

Зауваження, пропозиції:

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря
з лікувальної роботи

Андрусишин Л.І.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КЗ «Міської клінічної лікарні

№ 21 ім. проф. Є.Г. Попкової» ДОР,

м. Дніпро, Л.В. Тимофєєва

2016 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Діагностика імунологічних та вірусологічних показників у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ та вірусом Епштейн-Барр».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

49033, м. Дніпро, вул. Вернадського, 7,

Л.Р. Шостакович-Корецька, О.А. Кушнерова, К.Ю. Литвин, О.О. Волікова.

3. Джерело інформації:

Визначення імунологічних показників та показників вірусного навантаження у хворих на ВІЛ-інфекцію з супутнім інфікуванням вірусом, Епштейн-Барр / Кушнерова О.А., Шостакович-Корецька Л.Р., Волікова О.О., Литвин К.Ю. та інш. // Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – Вип. 43. – Т.2 – К., 2015. – 403с.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

КЗ «Міська клінічна лікарня № 21 ім. проф. Є.Г. Попкової» ДОР, м. Дніпро.

5. Загальна кількість спостережень 32.

6. Строки впровадження 01.01.2016 по 10.11.2016 р.

7. Ефективність впровадження

Результати застосування методу за період спостережень:

- позитивні (кількість спостережень): 30
- не визначені: 2
- негативні: немає

Ефективність впровадження: 93,8%

8. Зауваження, пропозиції немає.

Відповідальний за впровадження

д. мед. н., проф. кафедри інфекційних хвороб

ДЗ «Дніпропетровська медична

академія МОЗ України»

В.В. Маврутенков

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КЗ «Міської клінічної лікарні
№ 21 ім. проф. Є.Г. Попкової» ДОР,
м. Дніпро

Л.В. Тимофєєва

2016 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Комплексна діагностика церебрального туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
49033, м. Дніпро, вул. Вернадського, 7,

Л.Р. Шостакович-Корецька, К.Ю. Литвин, О.О. Волікова, О.А. Кушнерова.

3. Джерело інформації:

Церебральний туберкульоз серед летальних випадків ВІЛ-асоційованих захворювань нервової системи в Дніпропетровському регіоні / Литвин К.Ю.//Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – Вип. 43. – Т.2 – К.,2015. – 403с.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

КЗ «Міська клінічна лікарня № 21 ім. проф. Є.Г. Попкової» ДОР, м. Дніпро.

5. Загальна кількість спостережень 40.

6. Строки впровадження 01.01.2016 по 10.11.2016 р.

7. Ефективність впровадження

Результати застосування методу за період спостережень:

- позитивні (кількість спостережень): 38
- не визначені: 2
- негативні: немає

Ефективність впровадження: 95%

8. Зауваження, пропозиції немає.

Відповідальний за впровадження

д. мед. н., проф. кафедри інфекційних хвороб

ДЗ «Дніпропетровська медична

академія МОЗ України»



В.В. Маврутенков

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар
 КЗ "Дніпропетровський обласний центр
 з профілактики та боротьби зі СНІДом"
 І.В. Чухалова

« 7 » грудня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Кількісне визначення РНК ВІЛ для прогнозу перебігу ВІЛ асоційованих неврологічних захворювань» .

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

ДЗ Дніпропетровська медична академія МОЗ України,
 49044, м. Дніпропетровськ, вул. Вернадського, 9,
 Литвин Катерина Юріївна

Шостакович-Корецька Людмила Романівна

3. Джерело інформації: «Спосіб прогнозування ризику летальності, переважно при захворюваннях нервової системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів» Литвин К.Ю., Шостакович-Корецька Л.Р., Губар І.О. // Патент на корисну модель UA129488, U МПК(2018.01), A61B 5/00,G01N 33/53(2006.01),G01N 33/487(2006.01),G01N 33/00, A61B 5/03(2006.01), G01N 33/48 (2006.01) Заявка u 201806455,заявл. 11.06.2018.

Публікація відомостей про видачу патенту: и 25.10.2018, Бюл. N 20

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

КЗ "Дніпропетровський обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом"

термін впровадження: жовтень 2018

загальна кількість спостережень: 33

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень): 32
- не визначені: -
- негативні: -

Ефективність впровадження: 96,7%

Зауваження, пропозиції:

Відповідальний за впровадження

Д.м.н., проф. кафедри інфекційних хвороб

КЗ «Дніпропетровська Медична

академія МОЗ України»

Маврутенков В.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КЗ "Дніпропетровський обласний центр
з профілактики та боротьби зі СНІДом"

І.В. Чухалова



« 7 » грудня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Визначення рівня бета-2 мікроглобуліну як фактора швидкого прогресування ВІЛ-інфекції»

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

ДЗ Дніпропетровська медична академія МОЗ України,

49044, м. Дніпропетровськ, вул. Вернадського, 9,

Литвин Катерина Юріївна

Шостакович-Корецька Людмила Романівна

Волікова Ольга Олександрівна

3. Джерело інформації: 1.Шостакович-Корецька Л. Р. Рівень сироваткового в2-мікроглобуліну і його зв'язок з імунологічними та гематологічними показниками при прогресуванні ВІЛ-інфекції / Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. О. Волікова. // Інфекційні хвороби. – 2017. – №3. – С. 18–23.

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/inf-patol/article/view/8222/7681>.

2.Шостакович-Корецька Л. Р. Використання β -2 мікроглобуліну та неоптерину для прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції / Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. О. Волікова. // Проблеми військової охорони здоров'я: зб. наук. праць Української військово-медичної академії за ред. проф. В.Я. Білого. – 2014. – С. 390–397.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

КЗ "Дніпропетровський обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом"

термін впровадження: жовтень 2018

загальна кількість спостережень: 36

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень): 34
- не визначені: -
- негативні: -

Ефективність впровадження: 94,7%

Зауваження, пропозиції:

Відповідальний за впровадження

Д.м.н., проф. кафедри інфекційних хвороб

КЗ «Дніпропетровська Медична

академія МОЗ України »



Маврутенков В.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КЗ "Дніпропетровський обласний центр
з профілактики та боротьби зі СНІДом"

І.В. Чухалова

« 7 » грудня, 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Дослідження вмісту гамма інтерферону та основного білка мієліну в плазмі крові і спинномозковій рідині для визначення прогнозу перебігу ВІЛ асоційованих неврологічних захворювань»

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

ДЗ Дніпропетровська медична академія МОЗ України,
49044, м. Дніпропетровськ, вул. Вернадського, 9,
Литвин Катерина Юріївна

Шостакович-Корецька Людмила Романівна

3. Джерело інформації: «Спосіб прогнозування ризику летальності, переважно при захворюваннях нервової системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів» Литвин К.Ю., Шостакович-Корецька Л.Р., Губар І.О. // Патент на корисну модель UA 129489 U, МПК (2018.01), А61В 5/00, А61В 5/03 (2006.01), G01N 33/53 (2006.01), G01N 33/00, G01N 33/48 (2006.01), G01N 33/487 (2006.01), у 201806456; заявл.

11.06.2018, публікація відомостей про видачу патенту: 25.10.2018, Бюл. N 20

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

КЗ "Дніпропетровський обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом"

термін впровадження: вересень 2018

загальна кількість спостережень: 35

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень): 33

- не визначені: -

- негативні: -

Ефективність впровадження: 94,2%

Зауваження, пропозиції:

Відповідальний за впровадження
Д.м.н., проф. кафедри інфекційних хвороб
КЗ «Дніпропетровська Медична
академія МОЗ України»

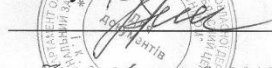
Маврутенков В.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КЗ "Дніпропетровський обласний центр
з профілактики та боротьби зі СНІДом"

І.В. Чухадова



« 7 » грудня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Визначення основного білку мієліну у спино-мозковій рідині, як маркеру прогнозування ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань» .

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

ДЗ Дніпропетровська медична академія МОЗ України,

49044, м. Дніпропетровськ, вул. Вернадського, 9

Литвин Катерина Юріївна

Шостакович-Корецька Людмила Романівна

3. Джерело інформації: «Спосіб визначення ризику смертності, переважно у ВІЛ-інфікованих суб'єктів із захворюваннями ЦНС» Шостакович-Корецька Л.Р., Литвин К.Ю., Губар І.О. // Патент на корисну модель UA 127448 ,U МПК (2018.01) ,A61B 5/00,A61B 5/03(2006.01),G01N 33/53(2006.01),G01N 33/48(2006.01),G01N 33/487(2006.01). Заявка u 201804498. Заявл. 24.04.2018; Опубл. 25.07.2018, Бюл.№ 14.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

КЗ "Дніпропетровський обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом"

термін впровадження: листопад 2018.

загальна кількість спостережень: 30

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень): 29

- не визначені: -

- негативні: -

Ефективність впровадження: 96,6%

Зауваження, пропозиції:

Відповідальний за впровадження

Д.м.н., проф. кафедри інфекційних хвороб

КЗ «Дніпропетровська Медична

академія МОЗ України»



Маврутенков В.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП ХОР «Обласна клінічна
інфекційна лікарня» м. Харків

І.В. Нартов



2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Моніторинг рівня вірусного навантаження Епштейна-Барр вірусної інфекції при лімфомах у ВІЛ-інфікованих»

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

ДЗ Дніпропетровська медична академія МОЗ України,
49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9,

Шостакович-Корецька Людмила Романівна

Кушнерова Олена Анатоліївна

Литвин Катерина Юріївна

Волікова Ольга Олександрівна

3. Джерело інформації:

1. Кушнерова О.А. Спосіб діагностики вірусу Епштейн-Барр / О.А. Кушнерова, Л.Р. Шостакович-Корецька, О.О. Волікова // Патент на корисну модель № u201304598. – 2013.

2. Шостакович-Корецька Л.Р. Спосіб діагностики Епштейн-Барр – вірусної інфекції / Л.Р. Шостакович-Корецька, О.А. Кушнерова, О.О. Волікова // Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. – Реєстр. № 167/2/15. – 3 проблеми «Терапія». – 2016. – С. 136-137.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня», м. Харків,

термін впровадження: січень 2018 – грудень 2018.

загальна кількість спостережень: 8

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень): 7
- не визначені: 1
- негативні: -

Ефективність впровадження: 87,5 %

Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження
к.м.н., доцент кафедри інфекційних
хвороб ХНМУ

Влас

Бондар О.Є.

Головний лікар
КП «Полтавська обласна
клінічна інфекційна лікарня
Полтавської обласної ради»
Свириденко Н.П.



_____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Визначення основного білку мієліну у спино-мозковій рідині, як маркеру прогнозування ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань.
2. **Джерело інформації:** «Спосіб визначення ризику смертності, переважно у ВІЛ-інфікованих суб'єктів із захворюваннями ЦНС» Шостакович-Корецька Л.Р., Литвин К.Ю., Губар І.О. // Патент на корисну модель UA 127448 ,U МПК (2018.01) ,A61B 5/00,A61B 5/03(2006.01),G01N 33/53(2006.01),G01N 33/48(2006.01),G01N 33/487(2006.01). Заявка у 201804498. Заявл. 24.04.2018; Опубл. 25.07.2018, Бюл.№ 14.
3. **Де і коли впроваджено:** Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня, м. Полтава.
4. **Дата початку впровадження** _____
Загальна кількість спостережень _____ 10
5. **Результати застосування** методу за період з листопада 2018 р. по грудень 2018 р.
Позитивні (кількість спостережень) _____ 10
Не визначені _____ -
Негативні _____ -
6. **Ефективність впровадження:** Запропонований спосіб дав змогу визначити рівень основного білку мієліну у спино-мозковій рідині, як маркеру прогнозування ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань.
7. **Зауваження, пропозиції** – немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувач відділення

Н.О.Полтавець

“ _____ ” 2019 р.

Головний лікар
 КП «Полтавська обласна
 клінічна інфекційна лікарня
 Полтавської обласної ради»
 Свиріденко Н.П.



2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Спосіб прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції та визначення ризику виникнення опортуністичних захворювань в залежності від системи HLA II класу та рівнів біохімічних показників».

2. Джерело інформації: 1) HLA DRB1 поліморфізм та ризик виникнення ко-інфекції ВІЛ/туберкульоз / Л.Р.Шостакович-Корецька, К.Ю. Литвин, О.О. Волікова, О.А. Кушнерова, та інші // Медичні перспективи. – 2017р. – Том XXII, № 3. – С.81-88.

2). Correlation of locus alleles of DRB1 II class of histocompatibility complex with clinical, immunological and virological parameters in HIV infection / O.A. Volikova // European Sciences review, «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH. Vienna. 9–10 2015 (September–October). – ISSN 2310-5577. – pp. 48-51.

3) Шостакович-Корецька Л. Р. Рівень сироваткового $\nu 2$ -мікроглобуліну і його зв'язок з імунологічними та гематологічними показниками при прогресуванні ВІЛ-інфекції / Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. О. Волікова. // Інфекційні хвороби. – 2017. – №3. – С. 18–23. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/infectol/article/view/8222/7681>.

4) Шостакович-Корецька Л. Р. Використання β -2 мікроглобуліну та неоптерину для прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції / Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. О. Волікова. // Проблеми військової охорони здоров'я: зб. наук. праць Української військово-медичної академії за ред. проф. В.Я. Білого. – 2014. – С. 390–397.

3. Де і коли впроваджено: КП «Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня
Полтавської обласної ради»

4. Дата початку впровадження _____

Загальна кількість спостережень _____ 15 _____

5. Результати застосування методу за період з жовтня 2018 р. по грудень 2018 р.

Позитивні (кількість спостережень) _____ 15 _____

Не визначені _____ – _____

Негативні _____ – _____

6. Ефективність впровадження: Запропонований спосіб дає змогу прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції та визначення ризику виникнення опортуністичних захворювань в залежності від системи HLA II класу та рівнів біохімічних показників.

7. Зауваження, пропозиції – немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення



Н.О.Полтавець

“ 03 ” 01 2019 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Ректор ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний університет»
д. мед. н., проф. М.М. Рожко



2013 р.

АКТ
впровадження в учбовий процес

Матеріали, які представлені в статті 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 // Збірник наукових праць Головного військово-медичного клінічного центру (ГВМКЦ) Головного військово-клінічного госпіталю (ГВКГ) Міністерства оборони (МО) України - «Сучасні аспекти військової медицини». – м. Київ. – 2011 р. - С. 237-244, викладаються в лекціях та при проведенні практичних занять на кафедрі інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету за темою: ВІЛ-інфекція, СНІД-асоційовані захворювання, клініка, діагностика, лікування.

Дата впровадження 2012

Відповідальний за впровадження:

Протокол засідання кафедри № 9 від „02” серпня 2012р.

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
ДВНЗ «Івано-Франківський національний
медичний університет»,
Заслужений діяч науки і техніки України, професор

Дикий Б.М.



ЗАТВЕРДЖУЮ
 ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
 Проректор з наукової роботи
 Харківського національного медичного університету
 проф. В.В. М'ясоєдов
 «10» грудня 2018 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) «Спосіб прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції та приєднання опортуністичних захворювань в залежності від генетичних та біохімічних факторів»
2. Ким і коли запропонований ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9,
Шостакович-Корецька Людмила Романівна
Волікова Ольга Олександрівна
Литвин Катерина Юріївна
Кушнерова Олена Анатоліївна
Джерела інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)
1) HLA DRB1 поліморфізм та ризик виникнення ко-інфекції ВІЛ/туберкульоз / Л.Р.Шостакович-Корецька, К.Ю. Литвин, О.О. Волікова, О.А. Кушнерова, та інші // Медичні перспективи. – 2017р. – Том XXII, № 3. – С.81-88.
2) Метод діагностики реактивації Епштейн-Барр вірусної інфекції у хворих з Т-клітинним імунodefіцитом (ВІЛ-інфекцією) / Л.Р. Шостакович-Корецька, О.А. Кушнерова, О.О. Волікова, К.Ю. Литвин // Інформаційний лист № 259 – 2013. Вип. № 6 з проблеми: «Інфекційні та паразитарні хвороби. Протокол № 40 від 27.08.13.
3) Спосіб діагностики вірусу Епштейн-Барр / Л.Р. Шостакович-Корецька, О.А. Кушнерова, О.О. Волікова, К.Ю. Литвин // Пат. на корисну модель № 83751 Україна, МПК(2013.01) G01N 33/00 № u201304598; Заявл. 12.04.2013; Опубл. 25.09.2013, Бюл. № 18.
4) Рівень сироваткового бета-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, О.А. Кушнерова, та інші // Інфекційні хвороби. – 2017. – № 3 (89). – С. 18-23.
5) Аналіз змін сироваткового бета-2-мікроглобуліну та показників гематологічного профілю у пацієнтів з ВІЛ-асасійованими неврологічними захворюваннями / Л.Р.Шостакович-Корецька, К.Ю. Литвин, О.О. Волікова, О.А. Кушнерова, та інші // Вісник наукових досліджень. – 2017. – № 3. – С. 110-114.
3. Де і коли введено В лекційний курс і практичні заняття кафедри інфекційних хвороб ХНМУ за темою «ВІЛ-інфекція», протокол засідання кафедри № 28 від 10.12.2018.

4. Результати застосування методу за період з 05.01.18 по 02.10.18 рр.
позитивні
5. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах
інформації (п.3) 100 %
6. Зауваження, пропозиції не має

Відповідальний(і) за впровадження

Професор кафедри інфекційних хвороб ХНМУ,
д. мед. н.



(підпис)

К.В. Юрко

Завідувач кафедри інфекційних хвороб ХНМУ,
д. мед. н., професор

10.10.2018
(дата)



(підпис)

В.М. Козько

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор з наукової
та лікувальної роботи
ДЗ « Дніпропетровська медична
академія МОЗ України»
д. мед. н., проф. В.Й. Мамчур



„04” _____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): «Визначення рівня бета-2 мікроглобуліну як фактора швидкого прогресування ВІЛ-інфекції»

2. Ким і коли запропонований:

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

49044, м. Дніпропетровськ, вул. Вернадського, 9,

Литвин Катерина Юріївна

Шостакович-Корецька Людмила Романівна

Волікова Ольга Олександрівна

3. Джерела інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): 1. Шостакович-Корецька Л. Р. Рівень сироваткового в2-мікроглобуліну і його зв'язок з імунологічними та гематологічними показниками при прогресуванні ВІЛ-інфекції / Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. О. Волікова. // Інфекційні хвороби. – 2017. – №3. – С. 18–23.

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/inf-patol/article/view/8222/7681>.

2. Шостакович-Корецька Л. Р. Використання β -2 мікроглобуліну та неоптерину для прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції / Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. О. Волікова. // Проблеми військової охорони здоров'я: зб. наук. праць

Української військово-медичної академії за ред. проф. В.Я. Білого. – 2014. – С. 390–397.

4. Де і коли впроваджено

В лекційний курс і практичні заняття кафедри інфекційних хвороб

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» за темою « ВІЛ інфекція»
протокол засідання кафедри № _____ від _____

5. Результати застосування методу за період з 04.10.18 по 05.11.18 рр.

позитивні

6.Ефективність впровадження за критеріями , встановленими в джерелах інформації (п.3) 94,7%

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний (і) за впровадження

Професор кафедри інфекційних

хвороб ДЗ « ДМА»

д.мед.н.

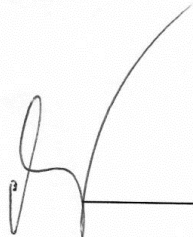


В.В. Маврутенков

Завідувач кафедри інфекційних

хвороб ДЗ « ДМА»

д.мед.н., професор



Л.Р. Шостакович- Корецька

(дата)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор з наукової
та лікувальної роботи
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
МОЗ України»
д. мед. н., проф. В.Й. Мамчур

„01” грудня 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): «Визначення основного білку мієліну у спино-мозковій рідині, як маркеру неблагоприємного прогнозу при ВІЛ-асоційованих захворюваннях ЦНС.»

2. Ким і коли запропонований:

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
49044, м. Дніпропетровськ, вул. Вернадського, 9,
Литвин Катерина Юріївна

Шостакович-Корецька Людмила Романівна

3. Джерела інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): «Спосіб визначення ризику смертності, переважно у ВІЛ-інфікованих суб'єктів із захворюваннями ЦНС» Шостакович-Корецька Л.Р., Литвин К.Ю., Губар І.О. // Патент на корисну модель UA 127448 ,U МПК (2018.01) ,A61B 5/00, A61B 5/03(2006.01), G01N 33/53(2006.01), G01N 33/48(2006.01), G01N 33/487(2006.01). Заявка у 201804498. Заявл. 24.04.2018; Опубл. 25.07.2018, Бюл. № 14.

4. Де і коли введено

В лекційний курс і практичні заняття кафедри інфекційних хвороб
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» за темою « ВІЛ інфекція»
протокол засідання кафедри № від

5. Результати застосування методу за період з 04.11.18 по 05.12.18 рр.

позитивні

6. Ефективність впровадження за критеріями , встановленими в джерелах інформації (п.3) 94,7%

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний (і) за впровадження

Професор кафедри інфекційних

хвороб ДЗ « ДМА»

д.мед.н.

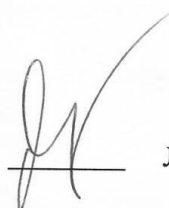


В.В. Маврутенков

Завідувач кафедри інфекційних

хвороб ДЗ « ДМА»

д.мед.н., професор



Л.Р. Шостакович-Корецька

(дата)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Визначення основного білку мієліну у спино-мозковій рідині, як маркеру прогнозування ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань.
2. **Установа, що провела розробку:** ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, пр. Д. Яворницького, 24, 49000.
3. **Джерело інформації:** «Спосіб визначення ризику смертності, переважно у ВІЛ-інфікованих суб'єктів із захворюваннями ЦНС» Шостакович-Корецька Л. Р., Литвин К. Ю., Губар І. О. // Патент на корисну модель UA 127448, U МПК (2018.01), А61В 5/00, А61В 5/03(2006.01), G01N 33/53(2006.01), G01N 33/48(2006.01), G01N 33/487(2006.01). Заявка u 201804498. Заявл. 24.04.2018; Опубл. 25.07.2018, Бюл. № 14.
4. **Впроваджено:** в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією УМСА.
5. **Термін впровадження:** листопад 2018 р. - грудень 2018 р.
6. Ми, що нижче підписалися, члени комісії:
 - д.мед.н., доцент Т. І. Коваль – в.о. завідувача кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією;
 - к.мед.н. О. М. Ізюмська – доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією;
 - к.мед.н. Н. П. Лимаренко – асистент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією
 склали цей акт про те, що з листопада 2018 р. на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією УМСА у навчальний процес впроваджено запропонований Литвин

Катериною Юрївною, спосіб визначення основного білку мієліну у спино-мозковій рідині, як маркеру прогнозування ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань у практичні заняття з інфекційних хвороб під час практичних занять зі студентами 5 і 6 курсів медичного факультету: «ВІЛ-інфекція, класифікація, клінічні прояви та лікування».

Включення способу визначення основного білку мієліну у спино-мозковій рідині, як маркеру прогнозування ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань в учбовий процес надає можливість майбутнім лікарям обирати пріоритетну групу пацієнтів, які потребують першочергового обстеження.

7. Запропоноване впровадження обговорено та затверджено на засіданні кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, протокол №10 від 16.01.19 року.

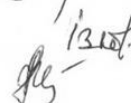
Голова: в.о. завідувача кафедри, д.мед.н., доцент

Члени комісії: к.мед.н., доцент

к.мед.н., асистент



Т. І. Коваль



О. М. Ізюмська



Н. П. Лимаренко

“Затверджую”
Перший проректор
Української медичної
стоматологічної академії
професор Дворник В.М.

“ *В.М. Дворник* ” 2019 р.




АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції та визначення ризику виникнення опортуністичних захворювань в залежності від системи HLA II класу та рівнів біохімічних показників.
2. **Установа, що провела розробку:** ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, пр. Д. Яворницького, 24, 49000.
3. **Джерело інформації:** 1) HLA DRB1 поліморфізм та ризик виникнення ко-інфекції ВІЛ/туберкульоз / Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. О. Волікова, О. А. Кушнерова, та інші // Медичні перспективи. – 2017р. – Том XXII, №3. – С.81-88.
2). Correlation of locus alleles of DRB1 II class of histocompatibility complex with clinical, immunological and virological parameters in HIV infection / О. А. Volikova // European Sciences review, «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH. Vienna. 9–10 2015 (September–October). – ISSN 2310-5577. – Р. 48-51.
3). Шостакович-Корецька Л. Р. 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. // Інфекційні хвороби. – 2017. – №3. – С.18–23. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/infpatol/article/view/8222/7681>.
4). Шостакович-Корецька Л. Р. Використання β -2 мікроглобуліну та неоптерину для прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції / Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. О. Волікова. // Проблеми військової охорони здоров'я: зб. наук. праць Української військово-медичної академії за ред. проф. В. Я. Білого. – 2014. – С. 390–397.
4. **Впроваджено:** в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією УМСА.
5. **Термін впровадження:** листопад-грудень 2018 р.
6. Ми, що нижче підписалися, члени комісії:
 - д.мед.н., доцент Т. І. Коваль – в.о. завідувача кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією;
 - к.мед.н. О. М. Ізюмська – доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією;
 - к.мед.н. Н. П. Лимаренко – асистент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією

склали цей акт про те, що з листопада 2018 р. на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією УМСА у навчальний процес впроваджено запропонований Воліковою Ольгою Олександрівною, прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції та визначення ризику виникнення опортуністичних захворювань в залежності від системи HLA II класу та рівнів біохімічних показників у практичні заняття з інфекційних хвороб під час практичних занять зі студентами 5 і 6 курсів медичного факультету: «ВІЛ-інфекція, класифікація, клінічні прояви та лікування».

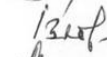
Включення способу прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції та визначення ризику виникнення опортуністичних захворювань в залежності від системи HLA II класу та рівнів біохімічних показників в учбовий процес, надає можливість майбутнім лікарям обирати пріоритетну групу пацієнтів, які потребують першочергового призначення лікування.

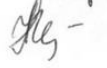
7. Запропоноване впровадження обговорено та затверджено на засіданні кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, протокол №10 від 16.01.19 року.

Голова: в.о. завідувача кафедри, д.мед.н., доцент  Т. І. Коваль

Члени комісії: к.мед.н., доцент

к.мед.н., асистент

 О. М. Ізюмська

 Н. П. Лимаренко