

## ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ З УРАХУВАННЯМ ВАРІАЦІЙ АЛЕЛЕЙ HLA-DRB1

Д-р мед. наук К. Ю. ЛИТВИН, проф. Л. Р. ШОСТАКОВИЧ-КОРЕЦЬКА

*Дніпровський державний медичний університет, Україна*

**Визначено, що прогностичну цінність щодо схильності ВІЛ-інфікованих осіб до розвитку інфекційних захворювань центральної нервової системи мають алельні варіанти генів DRB1\*01 і DRB1\*16, початковий рівень CD4-T-лімфоцитів у крові менше 80 клітин/мкл і тривалість періоду від виявлення ВІЛ до розвитку 4-ї клінічної стадії менше 1 року. Створений з урахуванням цих факторів математичний алгоритм дає змогу прогнозувати ризик ВІЛ-асоційованих уражень центральної нервової системи з прогностичною точністю 78,6 %, чутливістю – 64,5 %, специфічністю – 89,7 %.**

*Ключові слова: ВІЛ-інфекція, ВІЛ-асоційовані інфекційні ураження центральної нервової системи, прогнозування, алелі HLA DRB, CD4-T-лімфоцити.*

Надання якісної допомоги людям, які живуть із ВІЛ, є одним із найактуальніших питань сучасної сфери охорони здоров'я. Прогнозні рівні захворюваності на СНІД в Україні закономірно віддзеркалюють зростання кількості випадків опортуністичних інфекцій та смертності від них [1].

Головною мішенню для опортуністичних інфекцій часто стає нервова система. Дані досліджень свідчать, що у близько 70 % пацієнтів із ВІЛ в міру прогресування імуносупресії з часом розвиваються ураження центральної нервової системи (ЦНС) [2–4]. Найважливішими складовими механізми ВІЛ-асоційованих уражень нервової системи є аналіз факторів ризику їх розвитку та своєчасне адекватне лікування.

Вважається, що найбільший вплив на темпи прогресування ВІЛ-інфекції має контроль із боку головного комплексу гістосумісності. У людини він міститься у 6-й хромосомі і має назву «людський лейкоцитарний антиген» (англ. HLA, Human Leucocyte Antigen). Гени комплексу кодуєть білки, що розташовані на клітинній мембрані, які, у 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 [5].

Проведено дослідження, в яких підтверджено роль HLA-DRB1 у розвитку опортуністичних інфекцій ЦНС. Так, E. Sundqvist et al. [6] визначили сильний зворотний зв'язок гаплотипу HLA-DRB1\*15 із кількісним вмістом JC-вірусу у сироватці крові пацієнтів із ВІЛ і, таким чином, установили захисну дію зазначеного гаплотипу проти розвитку прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії. Інші дослідники свідчать про наявність асоціацій між деякими специфічними характеристиками HLA та сприйнятливостю до туберкульозу у ВІЛ-

інфікованих пацієнтів [7]. A. H. De Sorrentino et al. [8] пов'язують наявність DRB1\*08 із високим ризиком розвитку церебрального токсоплазмозу. Однак дуже мала чисельність вибірки в роботі потребує подальших досліджень у цьому напрямку.

Нами у попередньому дослідженні [9] виявлено тенденцію до збільшення серед хворих із ВІЛ-асоційованими інфекційними ураженнями ЦНС, порівняно з іншими опортуністичними хворобами, носіїв алелей DRB1\*01 і DRB1\*16 та найбільш вірогідне збільшення ризику розвитку неврологічних захворювань у носіїв алеля DRB1\*01 чоловічої статі, а алеля DRB1\*16 – у хворих жіночої статі. Не виключено, що прогностична цінність генетичних варіантів HLA-DRB1 може бути підвищена при їх комплексному використанні з клініко-анамнестичними, епідеміологічними та імунологічними показниками.

Мета цього дослідження – розробити алгоритм прогнозування розвитку ВІЛ-асоційованих інфекційних уражень головного мозку на підставі визначення прогностичної цінності генетичних варіацій алелей HLA DRB1, тривалості періоду від виявлення ВІЛ до розвитку 4-ї стадії та початкового рівня CD4-T-лімфоцитів у плазмі крові.

Було обстежено 70 пацієнтів із відсутністю ( $n = 39$ ) та наявністю інфекційних неврологічних захворювань ( $n = 31$ ) віком від 24 до 61 року (середній вік –  $38,9 \pm 0,87$  року) із 4-ю клінічною стадією ВІЛ-інфекції, які перебували під диспансерним наглядом у Дніпропетровському міському та обласному центрах профілактики та боротьби зі СНІДом. Жінок було 29 (41,4 %), чоловіків – 41 (58,6 %). У 31 пацієнта були лабораторно підтверджені різні за етіологією ВІЛ-асоційовані інфекційні захворювання. Типування гена DRB1 проводили за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції, варіантом сиквенс-специфічних праймерів.

Створення алгоритму прогнозування базувалося на методології із застосуванням ROC-аналізу, послідовного аналізу Вальда для бальної оцінки прогностичної значущості кожного предиктора моделі, логістичного регресійного аналізу й класифікації ступеня ризику. Оцінку ефективності моделей проводили за показниками чутливості, специфічності і точності. Критичний рівень статистичної значущості при перевірці усіх гіпотез приймався  $< 5\%$  ( $p < 0,05$ ) [10].

У модель було включено чотири фактори: носійство алелей гена DRB1\*01 і DRB1\*16, тривалість періоду від установлення ВІЛ-статусу до розвитку 4-ї стадії, початковий рівень CD4-Т-лімфоцитів у плазмі крові.

Визначено, що примітною особливістю ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС була наявність гомозиготних алельних варіантів DRB1\*01 і DRB1\*16, тоді як у пацієнтів без неврологічних захворювань таких випадків не зафіксовано [9].

З урахуванням цього бали, розраховані для гомозиготного носійства алелей DRB1\*01 і DRB1\*16, були вищими (табл. 1).

За даними ROC-аналізу встановлено, що кращі операційні характеристики мали: рівень CD4-Т-лімфоцитів 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 до розвитку 4-ї клінічної стадії ВІЛ-інфекції менше 1 року –  $AUC = 0,629 \pm 0,040$  (ЧТ – 25,8 %, СП – 100 %),  $p < 0,001$  (рис. 1, табл. 1).

На підставі сумарного бала ( $\Sigma B$ ) отримано рівняння логістичної регресії

$$P_{\text{нз}} = 1 : (1 + \exp(z)), \quad z = A + A1 \times \Sigma B,$$

де  $P_{\text{нз}}$  – імовірність розвитку неврологічних захворювань, асоційованих із ВІЛ-інфекцією, ум. од;  $\exp$  – експоненціальна функція (показова функція  $e^z$ , де  $e \approx 2,718$ );  $A$ ,  $A1$  – розраховані

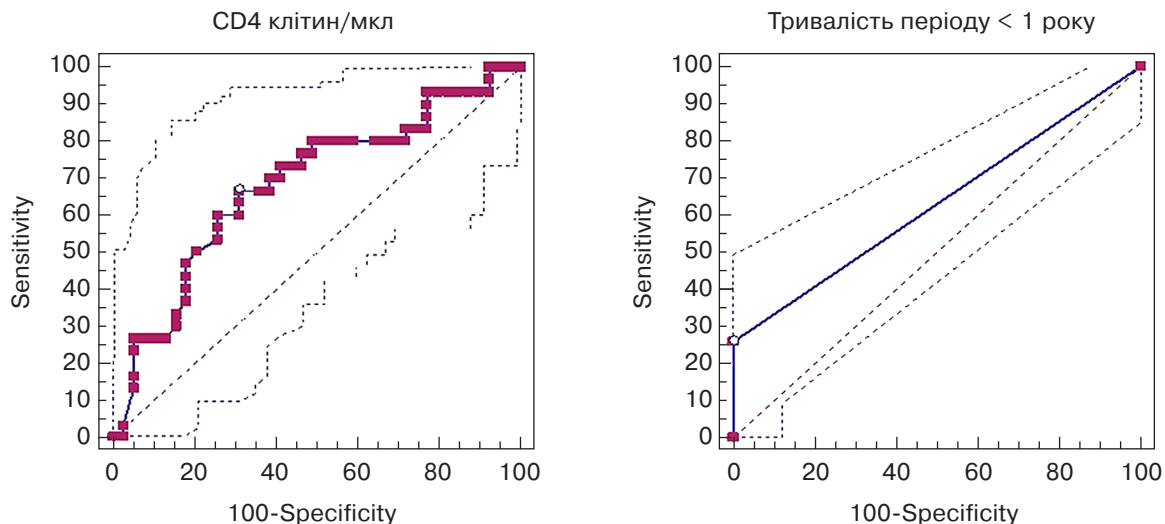


Рис. 1. ROC-криві для визначення оптимальних критеріїв прогнозування ймовірності розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань центральної нервової системи за показниками CD4-клітин у крові та тривалістю періоду від установлення ВІЛ-статусу до розвитку 4-ї стадії

Таблиця 1

**Показники оцінки ймовірності розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань центральної нервової системи 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 установлення ВІЛ-статусу до розвитку 4-ї стадії, роки	< 1	0,629 (0,505–0,742)*	25,8/100	33,4 (1,41–79,72)	+13
DRB1*01	Поліморфізм	0,576	29,0/84,6	2,42	+3
	Гомозигота	(0,452–0,693)	9,7/100	(0,89–6,60)	+8
DRB1*16	Поліморфізм	0,545	25,8/82,1	1,82	+2
	Гомозигота	(0,422–0,665)	6,5/100	(0,67–4,98)	+6

\*  $p < 0,05$ ; ЧТ – чутливість; СП – специфічність; OR (95 % CI) – відношення шансів із довірчим інтервалом 95%; бал – прогностичний коефіцієнт.

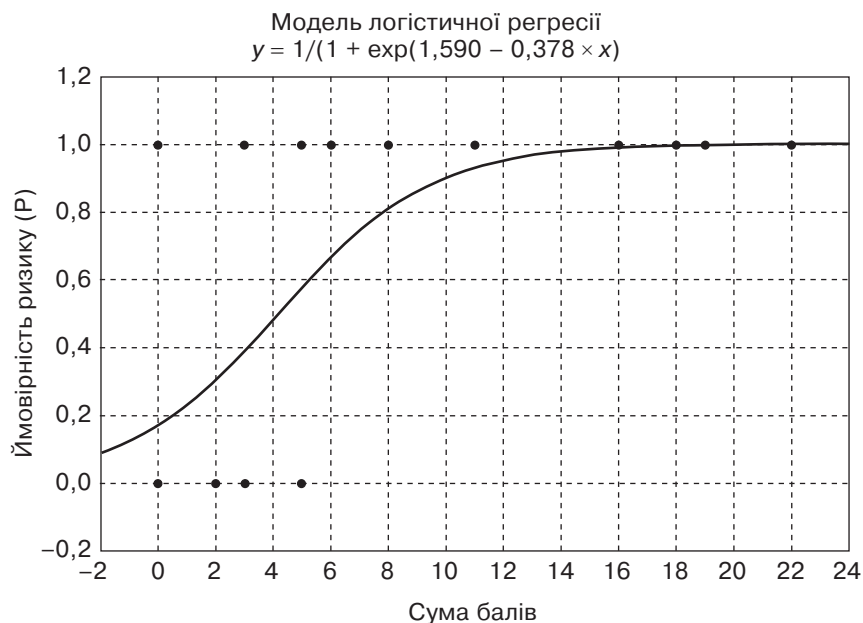


Рис. 2. Залежність теоретичної ймовірності розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань центральної нервової системи від сумарного бала, розрахованого за показниками генетичного та імунологічного досліджень

коефіцієнти рівняння регресії;  $z$  — результативна ознака за тотожністю:  $1,59 - 0,378 \times \Sigma Б$ .

Створена модель логістичної регресії адекватна вихідним даним за критерієм  $\chi^2$  Пірсона ( $\chi^2 = 26,0$ ,  $p < 0,001$ ) та рівнем значущості коефіцієнтів регресії за критерієм Вальда ( $p < 0,001$ ).

За показниками логістичної регресії розраховано граничні значення сумарного бала для класифікації ступеня ризику інфекційних уражень ЦНС, асоційованих із ВІЛ-інфекцією: якщо  $\Sigma Б < 2$ , то ризик низький (ймовірність  $P_{нз} \leq 0,26$ ); якщо  $+2 \leq \Sigma Б \leq +3$  — ризик помірний ( $P_{нз} < 0,50$ ); якщо  $+4 \leq \Sigma Б \leq +9$  — ризик високий ( $P_{нз} 0,50 - 0,89$ ); якщо  $\Sigma Б \geq 10$  — ризик дуже високий ( $P_{нз} \geq 0,90$ ) (рис. 2).

Визначено, що алгоритм, який враховує показники генетичного та імунологічного досліджень, а також термін від виявлення ВІЛ до звернення по медичну допомогу дають змогу прогнозувати високий ризик розвитку захворювань ЦНС, асоці-

йованих із ВІЛ-інфекцією, за сумарною бальною оцінкою чотирьох показників із прогностичною точністю 78,6 %, чутливістю — 64,5 %, специфічністю — 89,7 %.

За результатами проведеного дослідження ми дійшли таких висновків. Прогностичну цінність щодо схильності ВІЛ-інфікованих осіб до розвитку інфекційних захворювань ЦНС мають алельні варіанти генів DRB1\*01 і DRB1\*16 та їх асоціації з імунологічними (рівень CD4-Т-лімфоцитів у крові менше 80 клітин/мкл) та клініко-анамнестичними характеристиками (тривалість періоду від первинної детекції ВІЛ до переходу захворювання у 4-ту стадію менше 1 року).

Запропонований комплексний алгоритм містить невелику кількість параметрів, не потребує складних розрахунків і має досить високі показники прогностичної ефективності (прогностичну точність — 78,6 %, чутливість — 64,5 %, специфічність — 89,7 %).

#### Список літератури

1. Основні характеристики і прогноз розвитку епідемії ВІЛ-інфекції в Дніпропетровському регіоні / Л. Р. Шостакович-Корецька та ін. // Медичні перспективи. 2020. Т. 25, № 1. С. 166–174. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.1.200417>
2. Bilgrami M., O'keefe P. Neurologic diseases in HIV-infected patients // In Handbook of clinical neurology. 2014. Vol. 121. P. 1321–1344. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4088-7.00090-0>
3. Hogan C., Wilkins E. Neurological complications in HIV // Clinical Medicine. 2011. Vol. 11, № 6. P. 571–575. doi: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.11-6-571>
4. Farhadian S., Patel P., Spudich S. Neurological complications of HIV infection // Current infectious disease reports. 2017. Vol. 19, № 12. P. 50. doi: <https://doi.org/10.1007/s11908-017-0606-5>
5. Impact of HLA-DRB1 allele polymorphisms on control of HIV infection in a Peruvian MSM cohort / B. Oriol-Tordera et al. // HLA. 2017. Vol. 90, № 4. P. 234–237. doi: <https://doi.org/10.1111/tan.13085>
6. MHC haplotypes affect the expression of opportunistic infections in HIV patients / P. Price et al. // Human immunology. 2001. Vol. 62, № 12. P. 157–164. doi: [https://doi.org/10.1016/S0198-8859\(00\)00239-1](https://doi.org/10.1016/S0198-8859(00)00239-1)

7. Do HLA class II genes protect against pulmonary tuberculosis? A systematic review and meta-analysis / A. Oliveira-Cortez et al. // Eur. J. of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2011. Vol. 35, № 10. P. 1567–1580. doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2713-x>
8. HLA class II involvement in HIV-associated Toxoplasmic encephalitis development / A. H. de Sorrentino et al. // Clinical Immunology. 2005. Vol. 115, № 2. P. 133–137. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2005.01.003>
9. Литвин К. Ю., Шостакович-Корецька Л. Р., Волюкова О. О. Предиктори розвитку ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019. Т. 33, № 2. С. 19–25. doi: <http://doi.org/10.30978/ТВ2018-2-19>
10. Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. 2-е изд. Киев: МИЦ «Мединформ», 2018. 579 с.

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ С УЧЕТОМ ВАРИАЦИЙ АЛЛЕЛЕЙ HLA-DRB1

К. Ю. ЛИТВИН, Л. Р. ШОСТАКОВИЧ-КОРЕЦКАЯ

Определено, что прогностическую ценность относительно предрасположенности ВИЧ-инфицированных лиц к развитию инфекционных заболеваний центральной нервной системы представляют аллельные варианты генов DRB1\*01 и DRB1\*16, начальный уровень CD4-T-лимфоцитов в крови менее 80 клеток/мкл и продолжительность периода от выявления ВИЧ до развития 4-й клинической стадии менее 1 года. Созданный с учетом этих факторов математический алгоритм позволяет прогнозировать риск ВИЧ-ассоциированных инфекционных поражений центральной нервной системы с прогностической точностью 78,6 %, чувствительностью – 64,5 %, специфичностью – 89,7 %.

*Ключевые слова:* ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированные инфекционные поражения центральной нервной системы, прогнозирование, аллели HLA DRB, CD4-T-лимфоциты.

### PREDICTION OF DEVELOPMENT OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM HIV-ASSOCIATED INFECTIOUS DISEASES ASSUMING VARIATIONS OF HLA-DRB1 ALLELES

K. Yu. LITVYN, L. R. SHOSTAKOVYCH-KORETSKA

Allelic variants of the DRB1\*01 and DRB1\*16 genes, the initial level of CD4-T lymphocytes in the blood less than 80 cells/ $\mu$ l and the length of period from the HIV detection have been determined to be of a prognostic value for the susceptibility of HIV-infected persons to the development of the central nervous system infectious diseases to the development of the clinical stage 4 less than 1 year. The mathematical algorithm design assuming these factors enables the prediction of the risk of HIV-associated lesions of the central nervous system with a prognostic accuracy of 78,6 %, 64,5 % sensitivity, 89,7 % specificity.

*Key words:* HIV infection, HIV-associated infectious lesions of the central nervous system, prognosis, HLA DRB alleles, CD4-T lymphocytes.

Надійшла 18.02.2021