

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

БОЙКО ЮЛІЯ ІГОРІВНА

УДК 616.8-00-06:616.98:578.828ВІЛ]-071-079

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИХ
УРАЖЕНЬ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ З УРАХУВАННЯМ
НАВАНТАЖЕННЯ ВІЛ У КРОВІ ТА СПИННОМОЗКОВІЙ РІДИНІ**

222 – Медицина
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____Ю.І. Бойко

Науковий керівник

Москалюк Василь Деонізієвич,
доктор медичних наук, професор

Чернівці, 2022

АНОТАЦІЯ

Бойко Ю.І. Клініко-лабораторна характеристика ВІЛ-асоційованих уражень центральної нервової системи з урахуванням навантаження ВІЛ у крові та спинномозковій рідині. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 – Охорона здоров'я) – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2022.

У дисертаційній роботі на підставі комплексного клінічного, інструментального та лабораторного обстеження оцінено особливості ВІЛ-інфекції, асоційованої з ураженнями центральної нервової системи.

З метою вивчення пограничних нервово-психічних розладів (ПНПР) у ВІЛ-інфікованих на першому етапі роботи дослідили 129 пацієнтів, які сформували основну групу й групу порівняння. Критеріями відбору пацієнтів в основну групу була наявність ВІЛ-інфекції у I клінічній стадії недуги і пограничної психічної патології, віковий інтервал від 18 до 60 років, відсутність психотичних розладів і деменції, пов'язаних з ВІЛ або іншими причинами. У групу порівняння були відібрані пацієнти, в яких первинне скринінгове обстеження на ВІЛ-інфекцію (імунохімічний аналіз, ІФА) виявилось позитивним, однак подальше дослідження не підтвердило наявності антитіл до ВІЛ (несправжньо-позитивний скринінговий тест).

На другому етапі роботи в дослідженні взяли участь 116 осіб. У 45 пацієнтів (38,8 %) були виявлені клінічні ознаки ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС (енцефаліт, менінгоенцефаліт, енцефалопатія, судомний синдром, мозочкова атаксія, дистальна сенсорна полінейропатія, помірне зниження нейрокогнітивних функцій при психологічному тестуванні та ін.).

При клініко-психопатологічному обстеженні встановили, що усі 100,0 % пацієнтів основної групи страждають клінічно вираженими ПНПР. У групі порівняння зазначена симптоматика проявлялася у (67,4±7,1) % осіб ($P < 0,001$) і характеризувалися відносно легшою клінікою.

Найчастіше у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією реєструвалися: органічні психічні розлади – (32,6±5,1) %; розлади зрілої особистості та поведінкові розлади – (27,9±4,8) %; поєднані психічні порушення – (20,9±4,4) %; невротичні розлади – (12,7±3,6) %; афектні розлади – (5,8±2,5) %.

Виявлена психічна патологія залежить від преморбідного фону і впливу ВІЛ-інфекції. Зокрема у преморбідних психічно гармонійних осіб після отримання інформації про інфікування ВІЛ формувалися невротичні та афектні розлади.

Частота розладів зрілої особистості обумовлюється несприятливими мікросоціальними факторами в дитячо-підлітково-юнацькому віці та патологічним розвитком особистості після інфікування ВІЛом.

Вплив ВІЛ-інфекції на психічне здоров'я пацієнтів проявлявся в достовірно частішому „нашаруванні” органічних, невротичних, афектних порушень на наявні розлади особистості.

На підставі дослідження 116 хворих на ВІЛ-інфекцію встановили, що у 22,4 % з них при психологічному тестуванні виявляються клінічні ознаки ВІЛ-асоційованого ураження центральної нервової системи (ЦНС) у вигляді помірного зниження нейрокогнітивних функцій.

Незалежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції, пацієнти скаржилися на забудькуватість, неуважність, труднощі підбору слів при розмові, стомлюваність, зниження працездатності, біль голови, запаморочення несистемного характеру (порівняно з контрольною групою за усіма зазначеними клінічними критеріями різниця статистично достовірна – $P < 0,05-0,001$).

При дослідженні неврологічного статусу виявляли мінімальну вогнищеву неврологічну симптоматику у вигляді симптомів орального автоматизму і вестибулярно-атактичних розладів ($P < 0,05-0,001$). Усі ВІЛ-інфіковані з неврологічною симптоматикою в анамнезі не мали жодних органічних захворювань, тобто причиною нейропатії була саме ВІЛ-інфекція. Встановили, що з наростанням ступеня імунодефіциту кількість осіб з легкими

когнітивними порушеннями зростає.

Найчастіше (практично у кожного другого пацієнта з легкими когнітивними порушеннями) виявляли вестибуло-церебральний синдром, рідше – пірамідний синдром і ще рідше – екстрапірамідний синдром. Порівняно з контрольною групою за усіма зазначеними неврологічними симптомами різниця статистично вагома – $P < 0,05-0,001$.

Оцінка порушень вищих коркових функцій у I-II клінічній стадії ВІЛ-інфекції засвідчила переважні зміни в соматосенсорному гнозисі, пам'яті, увазі, значущі зміни в динамічному праксисі. ВІЛ-інфіковані у III-IV клінічній стадії порівняно з контрольною групою практично завжди поступалися у здатності зосереджувати увагу, в зоровому, соматосенсорному, слуховому гнозисі, динамічному праксисі, здатності писати, читати, запам'ятовувати передусім ряди цифр, рахувати, а також в інтелекті ($P < 0,05-0,001$).

Аналіз результатів дослідження вищих коркових функцій та емоційної сфери виявив наступне: 1) при ВІЛ-інфекції усі сфери вищої коркової діяльності зазнають суттєвих змін; 2) найзначніші зміни відзначаються у сфері пам'яті, уваги, зоровому, соматосенсорному, слуховому гнозисі, динамічному праксисі, здатності писати, читати, рахувати, а також в інтелекті; 3) у сфері уваги виявляються зміни в контрольній групі і значні порушення в досліджуваній групі; 4) мінімальні зміни в контрольній групі представлені у сферах: мови, читання, письма, інтелекту, динамічного праксису та слухового гнозису; 5) зміни емоційної сфери доводять значущість емоційного чинника у досліджуваній групі (переважне запам'ятовування емоційних слів), а також зниження когнітивних здатностей при III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції (зниження запам'ятовування емоційних і нейтральних слів).

Встановили, що у III-IV клінічних стадіях ВІЛ інфекції більшість пацієнтів перебувала у стані субдепресії, що супроводжувалася високим рівнем тривожності (порівняно з умовно здоровими особами $P < 0,001$).

Результати психологічних тестів вказують на те, що жоден з них не може бути переконливим доказом нейрокогнітивної дисфункції. Тому для

об'єктивної оцінки ймовірних нейрокогнітивних розладів доцільно використовувати комплекс нейропсихологічних тестів.

При поглибленні імунодефіциту нейродинамічні порушення наростали в основному за рахунок уповільнення швидкості розумових процесів. При цьому послаблення уваги і зниження темпу мовної активності змінювалися незначно. Крім цього, при поглибленні імунодефіциту посилювалися зорово-просторові порушення і мнестичні розлади.

Встановили, що за відсутності АРТ когнітивні порушення при ВІЛ-інфекції прогресували.

У 116 хворих на ВІЛ-інфекцію дослідили парні зразки крові й ліквору на підставу встановлення рівня вірусного навантаження в обох біологічних рідинах, а також кількості CD4⁺-лімфоцитів у крові.

У хворих, які отримували антиретровірусну терапію (АРТ), різниця між навантаженням ВІЛ у плазмі крові та спинно-мозковій рідині (СМР) була значно менша, ніж в осіб, які не приймали антиретровірусних препаратів (АРВП).

Прийом АРВП приводив до зниження кількості вірусу і в крові, і в лікворі, проте динаміка супресії вірусів у цих біологічних рідинах значно розрізнялася. У пацієнтів, які отримували АРТ, різниця між навантаженнями ВІЛ у крові й лікворі була значно менша, ніж у нелікованих пацієнтів, досягаючи негативних значень у групі хворих з досвідом прийому препаратів більше 6 міс.

У пацієнтів, які не отримували АРВП, виявили статистично значущий зворотний взаємозв'язок показників навантаження ВІЛ у крові й кількості CD4⁺-лімфоцитів – $r = -0,626 \dots -0,678$ при $P < 0,001$. Крім того, простежувалася чітка середньої сили позитивна кореляція між рівнем вірусемії та клінічною стадією ВІЛ-інфекції – $r = 0,414 \dots 0,451$ при $P < 0,01$, а також тривалістю недуги – $r = 0,391 \dots 0,430$ при $P < 0,01$. Кількість CD4⁺-лімфоцитів очікувано перебувала у зворотній слабкій кореляції з клінічною стадією ВІЛ-інфекції ($r = -0,084 \dots -0,129$, $P < 0,05$) та її тривалістю ($r = -0,116 \dots 0,202$, $P < 0,05$). Відповідно між рівнями вірусного навантаження у крові та лікворі встановили пряму кореляцію

середньої сили ($r=0,342$, $P<0,01$).

У групі зазначених осіб вірусне навантаження у крові коливалося від 2,6 до 6,9, становлячи в середньому 5,3 lg копій РНК/мл (95 % ДІ 5,1-5,5), у СМР – від невизначального рівня до 5,9 lg копій РНК/мл, в середньому – 3,8 lg копій РНК/мл (95 % ДІ 3,6-4,1). В середньому рівень вірусемії перевищував вірусне навантаження у СМР на 1,5 lg копій РНК/мл ($P<0,05$). Зростання вірусного навантаження у крові на 1 lg копій РНК/мл відповідало зростанню навантаження ВІЛ у лікворі тільки на 0,36 lg (непараметрична регресія, $P<0,05$).

У 25,6 % хворих були виявлені значні відмінності від середнього значення різниці між рівнями навантаження ВІЛ у крові та СМР. Скорочення різниці між кількістю ВІЛ у крові та лікворі спостерігалось переважно у пацієнтів з клінічними ознаками ураження ЦНС.

На підставі дослідження 87 хворих на ВІЛ-інфекцію, які не мали досвіду прийому АРВП, встановили, що наявність у пацієнта клінічних ознак ураження ЦНС була достовірно взаємозв'язана з рівнем навантаження ВІЛ у лікворі (логістична регресія, $P<0,001$) і не пов'язана з вмістом $CD4^+$ -лімфоцитів або рівнем навантаження ВІЛ у крові (логістична регресія, $P>0,05$).

У пацієнтів з неврологічними розладами рівень навантаження ВІЛ у СМР був у середньому вищий на 1,5 lg копій РНК/мл ($P<0,001$), незважаючи на те, що середні показники кількості $CD4^+$ -лімфоцитів і навантаження ВІЛ у крові в обох групах хворих не відрізнялися. Різниця між навантаженням ВІЛ у крові й лікворі пацієнтів з неврологічними порушеннями становила всього 0,8 lg копій РНК/мл.

Середня тривалість ВІЛ-інфекції в групі осіб з нейрокогнітивними порушеннями виявилася вища, що відображає зростання ризику виникнення нейрокогнітивних розладів зі збільшенням тривалості захворювання за відсутності АРТ.

Незважаючи на схожі показники вмісту $CD4^+$ -лімфоцитів і кількості ВІЛ у крові, у ВІЛ-інфікованих хворих з клінічними ознаками ураження ЦНС рівень

навантаження ВІЛ у СМР на $1,5 \lg$ копій РНК/мл більший, порівняно з пацієнтами без симптомів порушення функцій ЦНС ($P < 0,001$). Різниця між навантаженням ВІЛ у крові та лікворі за наявності нейрокогнітивних порушень скорочувалася до $0,7 \lg$ копій РНК/мл порівняно з $1,8 \lg$ копій РНК/мл у групі осіб без ознак ураження ЦНС. Наявність ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС статистично не пов'язана з вмістом $CD4^+$ -лімфоцитів або рівнем навантаження ВІЛ у крові.

Методика визначення рівня навантаження ВІЛ у зразках спинномозкової рідини може застосовуватися для оптимізації алгоритму діагностики ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС, диференційної діагностики з нейрокогнітивними порушеннями неінфекційної етіології. Порогом ухвалення клінічного рішення є рівень навантаження ВІЛ у зразку СМР, який рівний або перевищує $4,00 \lg$ копій РНК/мл, що свідчить про значну вірогідність наявності у пацієнта ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше в проспективному когортному дослідженні на репрезентативній вибірці встановлено рівень навантаження ВІЛ у зразках спинномозкової рідини. Виявлені раніше невідомі особливості (співвідношення навантаження ВІЛ у крові і спинно-мозковій рідині залежно від антиретровірусної терапії), що характеризують кількісні відмінності ВІЛ у двох біологічних рідинах інфікованого організму. Визначено рівень навантаження ВІЛ у спинно-мозковій рідині залежно від наявності чи відсутності клінічних ознак ураження ЦНС. Підтверджено, що кількість ВІЛ у спинно-мозковій рідині може свідчити про рівень вірогідності наявності ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС.

Виявлені раніше невідомі особливості патогенезу ураження ЦНС при ВІЛ-інфекції, а також реплікації ВІЛ в інфікованому організмі.

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтована можливість і доцільність застосування молекулярно-біологічних досліджень зразків ліквору для діагностики ВІЛ-обумовлених уражень ЦНС.

Виявлені закономірності дозволили виробити оцінку діагностичної

ефективності визначення рівня вірусного навантаження у СМР.

Результати дослідження можуть бути показанням до визначення профілю фармакорезистентності ВІЛ у СМР, якщо виявлена відсутність супресії ВІЛ у зразку СМР через 6 міс. після початку терапії.

Отримані дані можуть бути використані для лабораторної діагностики ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС і моніторингу ефективності терапії ВІЛ-інфекції.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, ВІЛ-асоційовані ураження центральної нервової системи, пограничні нервово-психічні розлади, когнітивна дисфункція, навантаження ВІЛ та CD4⁺-лімфоцити у крові та спинномозковій рідині, антиретровірусна терапія.

ANNOTATION

Boyko Yu.I. Clinical and laboratory characteristics of HIV-associated lesions of the central nervous system taking into account the HIV load in blood and cerebrospinal fluid. – Qualifying of scientific work on the manuscript.

The Dissertation for the degree of philosophy doctor degree on speciality 222 – Medicine (22 – Health Care). – Bukovynian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2022.

The dissertation presents an evaluation of peculiarities of HIV infection associated with lesions of the central nervous system based on a complex clinical, instrumental and laboratory examination.

In order to study the boundary neuropsychopathies (BN) in HIV-infected patients, 129 patients were examined at the first stage of the work, which formed the main group and the comparison group. The criteria for selecting patients in the main group was the presence of HIV infection in the I clinical stage of the disease and borderline mental pathology, age range from 18 to 60 years, absence of psychotic disorders and dementia related to HIV or other causes. The comparison group included patients in whom the initial screening examination for HIV infection (immunochemical analysis, ELISA) was positive, but the subsequent examination did not confirm the presence of HIV antibodies (false positive screening test).

At the second stage of work 116 people participated in the study. Clinical signs of HIV-associated damage of the central nervous system (encephalitis, meningoencephalitis, encephalopathy, seizure syndrome, cerebellar ataxia, distal sensory polyneuropathy, moderate decrease in neurocognitive functions during psychological testing etc.) were detected in 45 patients (38.8%).

During the clinical and psychopathological examination it was established that all 100.0% of the patients in the main group suffer from clinically expressed borderline neuropsychiatric disorders. In the comparison group, the indicated symptoms were manifested in (67.4±7.1)% of people (P<0.001) and were characterized by a relatively mild clinical condition.

The following were most often registered in patients with HIV infection: organic mental disorders – (32.6±5.1) %; mature personality disorders and behavioral disorders – (27.9±4.8) %; combined mental disorders – (20.9±4.4) %; neurotic disorders – (12.7±3.6) %; affective disorders – (5.8±2.5) %.

The identified mental pathology depends on the pre-morbid condition and the impact of HIV infection. In particular, neurotic and affective disorders were formed in pre-morbid mentally harmonious individuals after receiving information about HIV infection.

The frequency of mature personality disorders is determined by unfavorable micro-social factors in childhood, adolescence and youth and pathological personality development after HIV infection.

The impact of HIV infection on the patients mental health was manifested in significantly more frequent layering of organic, neurotic, affective disorders on existing personality disorders.

Based on a study of 116 patients with HIV infection it was established that in 22.4% of them clinical signs of HIV-associated damage of the central nervous system (CNS) in the form of a moderate decrease in neurocognitive functions are revealed based on psychological testing.

Regardless of the clinical stage of HIV infection, patients complained of forgetfulness, inattention, difficulties in choosing words during speaking, fatigue,

reduced work capacity, headache, dizziness of a non-systemic nature (compared to the control group, the difference is statistically significant for all the specified clinical criteria - $P < 0,05-0.001$).

Examining the neurological status, minimal focal neurological symptoms were revealed in the form of symptoms of oral automatism and vestibulo-atactic disorders ($P < 0.05-0.001$). All HIV-infected patients with neurological symptoms in the anamnesis did not have any organic diseases, that is, the cause of neuropathy was precisely HIV infection. It was established that the number of people with mild cognitive impairment increases with the the degree of immunodeficiency.

Vestibulo-cerebral syndrome was detected most often (practically in every second patient with mild cognitive impairment), pyramidal syndrome - less often, and extrapyramidal syndrome - even less often. The difference of all specified neurological symptoms is statistically significant ($P < 0.05-0.001$) compared with the control group.

The assessment of higher cortical function disorders in the I-II clinical stages of HIV infection showed predominant changes in somatosensory gnosis, memory, attention, significant changes in dynamic praxis. Compared with the control group, HIV-infected patients in the III-IV clinical stages were almost always inferior in the ability to focus attention, in visual, somatosensory, auditory gnosis, dynamic praxis, the ability to write, read, remember series of numbers, above all, count, and also in intelligence ($P < 0.05-0.001$).

The analysis of the results of the study of higher cortical functions and the emotional sphere revealed the following: 1) all areas of higher cortical activity undergo significant changes in HIV infection; 2) the most significant changes are noted in the field of memory, attention, visual, somatosensory, auditory gnosis, dynamic praxis, the ability to write, read, count and also in intelligence; 3) in the field of attention, changes are detected in the control group and significant violations in the research group; 4) minimal changes in the control group are presented in the following areas: language, reading, writing, intelligence, dynamic praxis and auditory gnosis; 5) changes in the emotional sphere prove the importance of the emotional

factor in the studied group (predominant memorization of emotional words), as well as a decrease of cognitive abilities in III-IV clinical stages of HIV infection (decrease of memorization of emotional and neutral words).

It was established that in the III-IV clinical stages of HIV infection, the majority of patients were in a state of subdepression, which was accompanied by a high level of anxiety (compared to conditionally healthy individuals $P < 0.001$).

The results of psychological tests indicate that none of them can be conclusive evidence of neurocognitive dysfunction. Therefore, it is advisable to use a set of neuropsychological tests for an objective assessment of probable neurocognitive disorders.

In case of deepening of immunodeficiency, neurodynamic disorders increased mainly due to the slowing down of the speed of mental processes. At the same time, the weakening of attention and the decrease in the pace of speech activity changed slightly. In addition, visual-spatial disorders and memory disorders increased when the immunodeficiency deepened.

It was found that in the absence of ART, cognitive disorders in HIV infection progressed.

In 116 patients with HIV infection, paired samples of blood and cerebrospinal fluid were examined to determine the level of viral load in both biological fluids, as well as the number of CD4+ lymphocytes in the blood.

In patients who received antiretroviral therapy (ART), the difference between the HIV load in blood plasma and cerebrospinal fluid (CSF) was significantly less than in people who did not take antiretroviral drugs.

Taking antiretroviral drugs led to a decrease in the amount of virus in both blood and cerebrospinal fluid, but the dynamics of virus suppression in these biological fluids differed significantly. In patients who received ART, the difference between HIV loads in blood and cerebrospinal fluid was significantly smaller than in untreated patients, reaching negative values in the group of patients with experience of taking drugs for more than 6 months.

A statistically significant inverse relationship between the HIV load in the blood and the number of CD4+ lymphocytes was found ($r=-0.626\dots-0.678$ at $P<0.001$) in patients who did not receive antiretroviral drugs. In addition, a clear positive correlation of moderate strength was observed between the level of viremia and the clinical stage of HIV infection - $r=0.414\dots0.451$ at $P<0.01$, as well as the duration of the disease - $r=0.391\dots0.430$ at $P<0.01$. The number of CD4+ lymphocytes was expected to be inversely weakly correlated with the clinical stage of HIV infection ($r=-0.084\dots-0.129$, $P<0.05$) and its duration ($r=-0.116\dots0.202$, $P<0.05$). Accordingly, a direct correlation of average strength was established between the levels of viral load in blood and cerebrospinal fluid ($r=0.342$, $P<0.01$).

In the group of these persons, the viral load of the blood ranged from 2,6 to 6,9, making an average of 5,3 lg RNA copies/ml (95% CI 5,1-5,5), from an undetectable level to 5,9 lg RNA copies/ml – in CSF, on average – 3,8 lg RNA copies/ml (95% CI 3,6-4,1). The level of viremia exceeded the viral load in CSF by 1,5 lg RNA copies/ml ($P<0,05$), on average. An increase in the viral load of the blood by 1 lg of RNA copies/ml corresponded to an increase in the HIV load of the cerebrospinal fluid by only 0,36 lg (non-parametric regression, $P<0,05$).

There were found a significant differences from the average value of the difference between the levels of HIV load in the blood and CSF in 25.6% of patients. Reduction of the difference between the amount of HIV in blood and cerebrospinal fluid was observed mainly in patients with clinical signs of CNS damage.

Based on a study of 87 patients with HIV infection who had no experience of taking ART, it was established that the presence of clinical signs of CNS damage in the patient was reliably correlated with the level of HIV load in the cerebrospinal fluid (logistic regression, $P<0,001$) and not associated with the content of CD4+ lymphocytes or the level of HIV load in the blood (logistic regression, $P>0,05$).

In patients with neurological disorders, the level of HIV load in CSF was, on average, higher by 1,5 lg RNA copies/ml ($P<0.001$), despite the fact that the average indicators of the number of CD4+ lymphocytes and the HIV load in the blood in both groups of patients were not differed The difference between the HIV load in blood

and cerebrospinal fluid of patients with neurological disorders was only 0,8 lg RNA copies/ml.

The average duration of HIV infection in the group of people with neurocognitive disorders was higher, which reflects the increase in the risk of neurocognitive disorders with increasing duration of the disease in the absence of ART.

Despite the similar indicators of the content of CD4+ lymphocytes and the amount of HIV in the blood, in HIV-infected patients with clinical signs of damage of the CNS, the level of HIV load in CSF is 1,5 lg RNA copies/ml higher, compared to patients without symptoms of CNS dysfunction ($P < 0,001$). The difference between HIV load in blood and cerebrospinal fluid in the presence of neurocognitive disorders was reduced to 0,7 lg RNA copies/ml compared with 1,8 lg RNA copies/ml in the group of individuals without signs of CNS damage. The presence of HIV-associated damage of the central nervous system is not statistically related to the content of CD4+ lymphocytes or the level of HIV load in the blood.

The method of determining the level of HIV load in cerebrospinal fluid samples can be used to optimize the diagnostic algorithm of HIV-associated lesions of the central nervous system, differential diagnosis with neurocognitive disorders of non-infectious etiology. The threshold for making a clinical decision is the level of HIV load in the CSF sample, which is equal to or exceeds 4,00 lg RNA copies/ml, which indicates a significant probability that the patient has an HIV-associated lesion of the CNS.

Scientific novelty of the obtained results. The level of HIV load in cerebrospinal fluid samples was determined in a prospective cohort study on a representative sample for the first time. Previously unknown features were revealed (the ratio of HIV load in blood and cerebrospinal fluid depending on antiretroviral therapy), characterizing the quantitative differences of HIV in two biological fluids of an infected organism. The level of HIV load in cerebrospinal fluid was determined depending on the presence or absence of clinical signs of CNS damage. It has been

confirmed that the amount of HIV in the cerebrospinal fluid can indicate the level of probability of the presence of HIV-associated damage to the central nervous system.

Previously unknown features of the pathogenesis of CNS damage in HIV infection, as well as HIV replication in the infected body, were revealed.

Practical significance of the obtained results. The justified possibility and expediency of using molecular biological studies of cerebrospinal fluid samples for the diagnosis of HIV-induced lesions of the central nervous system.

The revealed regularities made it possible to develop an assessment of the diagnostic effectiveness of determining the level of viral load in CSF.

The results of the study can be an indication for determining the profile of HIV pharmacoresistance in CSF, if the absence of HIV suppression in the sample of CSF is detected in a 6 months after starting therapy.

The obtained data can be used for laboratory diagnosis of HIV-associated lesions of the central nervous system and monitoring of the effectiveness of HIV therapy.

Key words: HIV-infection, HIV-associated lesions of central nervous system, borderline psychiatric disorders, cognitive dysfunction, HIV and CD4⁺-lymphocyte load in blood and cerebrospinal fluid, antiretroviral therapy.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Москалюк ВД, Бойко ЮІ, Рандюк ЮО, Андрущак МО. Клінічні прояви ВІЛ-асоційованого ураження центральної нервової системи та вплив на них антиретровірусної терапії. Інфекційні хвороби. 2020;2:73-83. doi: [10.11603/1681-2727.2020.2.11288](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.2.11288) (Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення статті до друку).

2. Москалюк ВД, Бойко ЮІ, Рандюк ЮО, Баланюк ІВ. Когнітивні порушення при ВІЛ-інфекції. Інфекційні хвороби. 2020;3:36-43. doi: [10.11603/1681-2727.2020.3.11552](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.3.11552) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку).

3. Бойко ЮІ. Пограничні нервово-психічні розлади у ВІЛ-інфікованих осіб. Інфекційні хвороби. 2022;1:52-60. doi: [10.11603/1681-2727.2022.1.13019](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.1.13019) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку).

4. Voiko YI, Moskaliuk VD, Randuk YO, Balaniuk IV, Rudan IV, Kolotylo TR, et al. The capacity of HIV in the blood and cerebrospinal fluid depending on the antiretroviral. Journal of Medicine and Life. 2022;15(5):620-24. doi: [10.25122/jml-2021-0333](https://doi.org/10.25122/jml-2021-0333) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку, переклад статті на англійську мову).

5. Москалюк ВД, Бойко ЮІ. Навантаження ВІЛ у крові та лікворі при ВІЛ-асоційованих неврологічних порушеннях. Медична наука України. 2022;18(3):22-8. doi: [10.32345/2664-4738.3.2022.03](https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2022.03) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Boyko II. Characteristics of HIV-load in various tissues of an infected

organism. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці; с. 356. *(Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).*

7. Moskaliuk VD, Boyko II. Cognitive dysfunction in HIV patients. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні; 2021 Бер 12-13; Одеса. Одеса; 2021, с. 78. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку, переклад тез на англійську мову).*

8. Voiko II. Cognitive impairment in HIV infection. В: Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 348. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).*

9. Voiko II. HIV-associated neurological disorders taking into account the load of HIV in CSF. В: Андрієць ОА, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 364-5. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).*

10. Бойко ЮІ. ВІЛ-асоційована когнітивна дисфункція. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Наука, освіта, технології і суспільство: нові дослідження і перспективи; 2022 Вер 20; Полтава. Полтава; 2022, с. 22-3. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та*

статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).

11. Москалюк ВД, Бойко ЮІ. Вплив антиретровірусної терапії на навантаження ВІЛ у крові та лікворі. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Наука, освіта, технології і суспільство: нові дослідження і перспективи; 2022 Вер 20; Полтава. Полтава; 2022, с. 23-4. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).*

12. Москалюк ВД, Бойко ЮІ. Особливості когнітивної дисфункції у хворих на ВІЛ-інфекцію. In: Proceedings of the 14th International scientific and practical conference Innovations and prospects of world science; 2022 Sep 14-16; Vancouver, Canada. Vancouver; Perfect Publishing; 2022, p. 40-2. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).*

13. Москалюк ВД, Бойко ЮІ. Навантаження ВІЛ у крові та лікворі – який зв'язок? In: Proceeding of the I International Scientific and Practical Conference Current trends in the development of modern scientific thoughts; 2022 Sep 27-30; Haifa, Israel. Haifa; 2022, p. 255-6. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).*

14. Москалюк ВД, Бойко ЮІ. Клінічні особливості пограничних станів на ранній стадії ВІЛ-інфекції. In: Proceeding of the 1st International scientific and practical conference Science and innovation of modern world; 2022 Sep 28-30; London, United Kingdom. London: Cognum Publishing House; 2022, p. 68-9. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).*

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів	20
ВСТУП.....	22
Розділ 1 УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	30
1.1. Патогенез ВІЛ-інфекції у центральній нервовій системі	31
1.2. Психічні розлади у хворих на ВІЛ-інфекцію	42
1.3. Клінічні прояви ВІЛ-асоційованого ураження центральної нервової системи.....	46
1.4. Характеристика навантаження ВІЛ у різних тканинах і біологічних рідинах інфікованого організму	58
1.5. Вірусологічні дослідження спинномозкової рідини	63
1.6. Вплив антиретровірусної терапії на глибину ВІЛ-асоційованого ураження центральної нервової системи	65
Розділ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	74
2.1. Матеріали дослідження	74
2.2. Методи дослідження	85
2.2.1. Стандартні лабораторні та інструментальні методи дослідження	86
2.2.2. Методи діагностики ВІЛ-інфекції	87
2.2.3. Визначення вірусного навантаження.....	89
2.2.4. Визначення кількості CD4 ⁺ -лімфоцитів	91
2.3. Психологічне та неврологічне обстеження	92
2.4. Лікування хворих	93
2.5. Методи математично-статистичної обробки отриманих результатів.....	93
Розділ 3 ПОГРАНИЧНІ НЕРВОВО-ПСИХІЧНІ РОЗЛАДИ НА І КЛІНІЧНІЙ СТАДІЇ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ	96
Розділ 4 КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ.....	113
Розділ 5 ДОСЛІДЖЕННЯ КІЛЬКОСТІ CD4 ⁺ -ЛІМФОЦИТІВ У КРОВІ ТА	

НАВАНТАЖЕННЯ ВІЛ У ПАРНИХ ЗРАЗКАХ КРОВІ Й ЛІКВОРУ ОСІБ БЕЗ ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИХ НЕВРОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ	134
5.1. Результати визначення досліджуваних показників в обстежуваній групі ВІЛ-інфікованих пацієнтів	134
5.2. Навантаження ВІЛ у спинномозковій рідині на тлі антиретровірусної терапії	135
5.3. Аналіз взаємозв'язку між досліджуваними показниками, тривалістю та стадією ВІЛ-інфекції	137
Розділ 6 ДОСЛІДЖЕННЯ ПАРНИХ ЗРАЗКІВ КРОВІ ТА СПИННОМОЗКОВОЇ РІДИНИ У ХВОРИХ З ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИМИ НЕВРОЛОГІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ.....	143
6.1. Зв'язок між наявністю ВІЛ-асоційованого ураження центральної нервової системи, кількістю CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові, рівнем навантаження ВІЛ у плазмі крові та лікворі	143
6.2. Оцінка клінічної інформативності тестування рівня навантаження ВІЛ у спинномозковій рідині для діагностики ВІЛ-асоційованого ураження центральної нервової системи	145
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	151
ВИСНОВКИ	176
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	178
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	179
ДОДАТКИ	218

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АРВП – антиретровірусні препарати

АРТ – антиретровірусна терапія

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини

ВООЗ – Всесвітня Організація Охорони здоров'я

ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр

ДІ – довірчий інтервал

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ІІ – інгібітори інтегрази

ІІІ – інгібітори протеази

ІЗ – інгібітори злиття

НеНІЗТ – ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази

НІЗТ – нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази

ПНПР – пограничні нервово-психічні розлади

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

РНК – рибонуклеїнова кислота

СІН – споживачі ін'єкційних наркотиків

СМР – спинномозкова рідина

СНІД – синдром набутого імунодефіциту

ЦНС – центральна нервова система

ЮНЕЙДС – Об'єднана програма Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІД
(UNAIDS – Joint United Nations Programme on HIV/AIDS)

ЗТС – lamivudine (ламівудин)

АВС – abacavir (абакавір)

АТV/r – atazanavir/ritonavir (атазанавір, бустирований ритонавіром)

AUC – Area Under The Curve (площа під ROC-кривою)

CD – cluster of differentiation (маркери клітинної диференціації)

CRF – Circulating Recombinant Form (циркулююча рекомбінантна форма)

DC-SIGN – Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing

Non-integrin (молекули міжклітинної адгезії дендритних клітин 3-захоплюючого неінтегрину)

ddl – didanosine (диданозин)

EFV – efavirenz (ефавіренз)

IDV/r – indinavir/ritonavir (індинавір, бустирований ритонавіром)

IL – interleukin (інтерлейкін)

FPV/r – fosamprenavir/ritonavir (фосампренавір, бустирований ритонавіром)

LPV/r – lopinavir/ritonavir (калетра)

NFV – nelfinavir (нелфінавір)

NVP – nevirapine (невірапін)

OR – Odds Ratio (відношення шансів)

ROC-крива – Receiver Operating Characteristic (крива взаємної залежності вірогідності псевдопозитивних та істинно позитивних результатів)

RPV – rilpivirine (рилпівірин)

TNF- α – tumor necrosis factor alpha (фактор некрозу пухлини альфа)

ZDV – zidovudine (азидотимідин)

ВСТУП

Актуальність дослідження. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнає ВІЛ-інфекцію найсерйознішою проблемою сучасного суспільства. Це захворювання тісно пов'язане з великою кількістю медичних, соціально-психологічних, правових, економічних і політичних питань.

Ураження нервової системи, передусім головного мозку, є однією з найважливіших проблем, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією, адже за частотою ураження ВІЛом нервова система займає друге місце після імунної. Неврологічні прояви характерні для кожної стадії інфекційного процесу і спостерігаються у 50-80 % хворих [4,111]. Ураження нервової системи первинно у 7,2 % пацієнтів. НейроСНІД – провідний клінічний синдром у 30 % пацієнтів [11,136].

Висока значущість досліджень у галузі патогенезу, діагностики, лікування і профілактики ВІЛ-інфекції обумовлена винятковою небезпекою і повсюдною поширеністю цієї недуги, а також відсутністю засобів, здатних повністювилікувати або сприяти розвитку несприйнятливості до цієї недуги. Незважаючи на значні зусилля, що робляться міжнародним науковим співтовариством, багато питань патогенезу і діагностики цього захворювання залишаються недостатньо вивченими.

За даними UNAIDS, на початок 2019 р. у світі:

- 79 % ВІЛ-позитивних людей знали про свій ВІЛ-статус (75 % – на початок 2018 р., 70 % – на початок 2017 р.);

- 78 % людей з тих, хто знав про свій ВІЛ-позитивний статус, отримали лікування (79 % – на початок 2018 р., 77 % – на початок 2017 р.);

- 86 % людей з тих, хто отримали лікування, досягли невизначального рівня ВІЛ менше 1000 РНК копій/мл (81 % – на початок 2018 р., 80 % – на початок 2017 р.).

Епідемія ВІЛ-інфекції у Європейському регіоні охопила 2 млн людей, проте кожна п'ята людина, яка живе з ВІЛ, не знає про свій ВІЛ-позитивний статус.

Сучасні тенденції вказують на те, що Регіон не зможе забезпечити виконання цілей ВООЗ/UNAIDS до 2020 р. на шляху досягнення Цілей сталого розвитку.

У 2017 р. ВІЛ-інфекція була діагностована майже у 160 тис. осіб (20,0 на 100 тис. населення) – це найвищий рівень за всю історію реєстрації нових випадків ВІЛ-інфікування протягом року.

Щорічно в Регіоні понад 80 % осіб з вперше в житті встановленим ВІЛ-позитивним статусом виявлені на Сході. У двох країнах – Російська Федерація і Україна – реєструється 75 % (РФ-65 %, Україна – 10 %) від усіх нових випадків Регіону та 92 % (РФ – 80 %, Україна – 12 %) від нових випадків, виявлених на Сході.

У багатьох країнах продовжують знижуватися випадки інфікування ВІЛ при вживанні ін'єкційних наркотиків. У 2017 р. на цей шлях зараження на Сході Регіону припадало 37 % нових випадків. У Регіоні у 53 % людей діагноз ВІЛ-інфекції встановлений на пізніх стадіях, що підвищує ризик подальшого перебігу захворювання, летальності та поширення ВІЛ-інфекції [1].

Щоденно у світі інфікується ВІЛом близько 7 тис. осіб, 9 осіб з 10 не знали про зараження до обстеження [5,8,9,40]. Щодня в Україні офіційно реєструється 52 нові випадки інфікування. Вісім людей щоденно помирає в Україні через СНІД [12].

На жаль, в Україні сучасна епідемічна ситуація поки що не дає підстав стверджувати про суттєве зниження тягаря епідемії ВІЛ-інфекції – її масштаби продовжують поширюватися серед загального населення за рахунок збільшення епідемічної значущості статевого шляху передачі ВІЛ. Прогнозування подальшого розвитку епідемічного процесу в масштабах країни в короткочасні терміни набуває все більшої складності через кризові соціально-економічні явища й ускладнення ситуації в східних регіонах України.

За результатами моделювання, оціночна чисельність, людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), в Україні на кінець 2018 р. становила 240 тис. осіб (220-260 тис.). Після стрімкого збільшення кількості ЛЖВ впродовж 15 років, починаючи з

2005 р., загальна чисельність майже не змінюється і коливається в межах 220-240 тис. людей з незначним приростом після 2016 р.

Зокрема, на підконтрольних Уряду територіях чисельність ЛЖВ становить 198,78 тис., на решті територій (АР Крим, м. Севастополь та тимчасово неконтрольовані Урядом України території Донецької та Луганської областей) – близько 41,2 тис. ЛЖВ. Виходячи з отриманих результатів моделювання, загалом в Україні 70 тис. людей (40-80 тис.) мають невизначений діагноз ВІЛ-інфекції і перебувають за межами медичного спостереження.

Згідно з отриманими результатами моделювання, у 2018 р. померли внаслідок СНІДу 6,2 тис. людей (4,7-8 тис.), які живуть з ВІЛ. Максимальний рівень смертності спостерігався у проміжку між 2007 та 2009 рр., коли оціночна кількість смертей щорічно становила близько 15 тис. людей [1].

Враховуючи психотравмуючий характер інформації про серопозитивність до ВІЛ для кожного конкретного індивідуума і тривалий латентний період, що передуює розвитку вторинних захворювань, пов'язаних з імуносупресією, пограничні нервово-психічні розлади (невротичні, афектні, особистісні, органічні) можуть бути протягом багатьох років єдиними клінічними проявами хвороби, на які повинні бути спрямовані лікувально-реабілітаційні заходи, покликані сприяти підвищенню соціальної адаптації осіб, інфікованих ВІЛ. Це зумовлює актуальність вивчення пограничних нервово-психічних розладів на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції.

Центральна нервова система (ЦНС) – один з найбільш об'ємних і клінічно значущих резервуарів ВІЛ в інфікованому організмі. Завдяки широкому застосуванню антиретровірусної терапії випадки ВІЛ-асоційованої деменції спостерігаються нині значно рідше, проте поширеність нейрокогнітивних розладів середнього і легкого ступеня залишається високою, досягаючи рівня 50 % і більше [15,16,182]. Гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) перешкоджає не лише вільному переходу ВІЛ з крові в тканини ЦНС і назад, але й утруднює проникнення лікарських препаратів. Ці особливості створюють умови для вибіркової реплікації і селекції стійких варіантів ВІЛ ув ЦНС на тлі низької

концентрації антиретровірусних препаратів [171].

Тривале збереження неврологічних порушень, що часто виявляється у хворих на тлі антиретровірусної терапії і супресії ВІЛ у крові, примушує шукати нові підходи для оцінки ступеня ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС і оптимізації схеми терапії. Нині немає алгоритму лабораторної діагностики ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС і моніторингу ефективності лікування при нейрокогнітивних порушеннях у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Таким чином, оцінка кількості ВІЛ у різних біологічних субстратах є важливою складовою дослідження патогенетичних механізмів розвитку ВІЛ-інфекції та еволюції вірусу в інфікованому організмі, а також сприяє створенню ефективніших методів діагностики і лікування цього захворювання.

У світовій науковій літературі трапляються результати досліджень, спрямованих на вивчення особливостей реплікації ВІЛ у клітинах ЦНС і патогенезу ВІЛ-асоційованих нейрокогнітивних розладів, у тому числі із застосуванням вірусологічних методів аналізу спинномозкової рідини (СМР) [190,197,33]. Результати, отримані різними науковими групами, значно розрізняються.

В Україні подібні дослідження не проводились, а зарубіжні дослідження виконувалися з використанням біологічних зразків пацієнтів, інфікованих субтипами ВІЛ, які в Україні не отримали широкого розповсюдження.

Клінічна інформативність вірусологічних досліджень СМР для оцінки ступеня тяжкості ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС досі не доведена. У світі немає зареєстрованих тест-систем для оцінки навантаження ВІЛ у СМР, і ці методи діагностики не застосовуються в клінічній практиці.

Таким чином, у світлі несприятливої епідеміологічної ситуації з ВІЛ-інфекції в Україні має велике значення вивчення клінічних особливостей ураження нервової системи у ВІЛ-інфікованих осіб. Слід зазначити, що паралельно з питаннями раннього виявлення і профілактики цього захворювання актуальним є питання про адекватну діагностику ураження нервової системи і лікування наявного неврологічного дефіциту.

Мета і завдання дослідження

Мета роботи – визначити клінічні особливості пограничних нервово-психічних і когнітивних розладів у хворих на ВІЛ-інфекцію, оцінити клініко-діагностичне значення визначення рівня навантаження ВІЛ у парних зразках спинномозкової рідини і крові таких осіб.

Для досягнення вказаної мети поставлені наступні **основні завдання дослідження:**

1. Вивчити фактори, що передували розвитку пограничних нервово-психічних розладів у ВІЛ-позитивних пацієнтів у I клінічній стадії недуги (мікросоціальних, особистісних, нозогенних).

2. Виявити клінічні особливості пограничних нервово-психічних розладів та їх структуру на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції.

3. Дослідити прояви ВІЛ-асоційованої нейрокогнітивної дисфункції та оцінити вплив антиретровірусної терапії на динаміку неврологічних порушень.

4. Провести порівняльний аналіз рівня вірусного навантаження в парних зразках плазми крові та ліквору, а також оцінити взаємозв'язок кількості ВІЛ у спинномозковій рідині і вмісту CD4-лімфоцитів у крові.

5. Проаналізувати взаємозв'язок між вмістом CD4-лімфоцитів у крові, рівнем вірусного навантаження в крові й лікворі та наявністю клінічних ознак ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС.

6. Оцінити клініко-діагностичне значення визначення рівня навантаження ВІЛ у зразках ліквору від хворих на ВІЛ-інфекцію.

Об'єкт дослідження. – клінічні та вірусологічні аспекти патогенезу ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС, а також розробка нових діагностичних підходів для оцінки ступеня ураження ЦНС при ВІЛ-інфекції.

Предмет дослідження – навантаження ВІЛ у зразках плазми крові та СМР, кількість CD4⁺-лімфоцитів у крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів, клінічна оцінка стану функцій ЦНС у ВІЛ-інфікованих осіб.

Методи дослідження – використані загальноприйняті методи клінічного та

лабораторного обстеження хворих на ВІЛ-інфекцію з ураженням ЦНС; неврологічна діагностика симптомів ураження ЦНС, психологічне тестування (оцінка зорового сприйняття з використанням методики «пізнавання предмета за неповними контурами», оцінка стійкості уваги і динаміки працездатності за таблицями Шульте, оцінка мнестичних процесів за шкалою пам'яті Векслера), біохімічні, імунологічні, серологічні дослідження, підрахунок кількості ВІЛ у крові й лікворі людини (вірусне навантаження) за технологією полімеразної ланцюгової реакції. Для аналізу значущості виявлених закономірностей застосовували сучасні статистичні методи оцінки.

Наукова новизна роботи. Уперше в проспективному когортному дослідженні на репрезентативній вибірці встановлено рівень навантаження ВІЛ у зразках СМР. Виявлені раніше невідомі особливості (співвідношення навантаження ВІЛ у крові і СМР залежно від антиретровірусної терапії), що характеризують кількісні відмінності ВІЛ у двох біологічних рідинах інфікованого організму. Визначено рівень навантаження ВІЛ у СМР залежно від наявності чи відсутності клінічних ознак ураження ЦНС. Підтверджено, що кількість ВІЛ у СМР може свідчити про рівень вірогідності наявності ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС.

Виявлені раніше невідомі особливості патогенезу ураження ЦНС при ВІЛ-інфекції, а також реплікації ВІЛ в інфікованому організмі.

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтована можливість і доцільність застосування молекулярно-біологічних досліджень зразків ліквору для діагностики ВІЛ-обумовлених уражень ЦНС.

Виявлені закономірності дозволили виробити оцінку діагностичної ефективності визначення рівня вірусного навантаження у СМР.

Результати дослідження можуть бути показанням до визначення профілю фармакорезистентності ВІЛ у СМР, якщо виявлена відсутність супресії ВІЛ у зразку СМР через 6 міс. після початку терапії.

Отримані дані можуть бути використані для лабораторної діагностики ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС і моніторингу ефективності терапії ВІЛ-інфекції.

Впровадження результатів роботи у практику. Основні матеріали і наукові положення роботи впроваджено в інфекційних стаціонарах і обласних центрах профілактики та боротьби зі СНІДом Чернівецької, Тернопільської областей, а також у навчальний процес на кафедрах інфекційних хвороб Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, ІваноФранківського національного медичного університету та Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Дисертантка разом з науковим керівником здійснили інформаційно-патентний пошук за темою дисертаційного дослідження, аналітичний огляд літератури, визначили мету і завдання роботи. Авторка брала участь у підборі методик досліджень, обстеженні хворих, виборі методів лікування, аналізі ефективності різних схем терапії. Дисертанткою самостійно проведені аналіз архівної і клінічної документації. Наведені у дисертаційній роботі дані отримані та оброблені авторкою самостійно. Дисертантка також самостійно проаналізувала результати досліджень лікованих хворих, написала усі розділи дисертації. Викладені в роботі ідеї, наукові висновки належать авторці та сформульовані нею самостійно. Співавторство інших дослідників у друкованих працях, опублікованих за матеріалами дисертації, полягає у їх консультативній допомозі та участі в діагностичних і лікувальних процесах.

Апробація роботи та публікації. Основні положення роботи і результати досліджень доповідались та обговорювались на 101-й, 102-й і 103-й підсумкових науково-практичних конференціях з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, 10, 12, 17 лютого 2020 р.; 08, 10, 15 лютого 2021 р.; 07, 09, 14 лютого 2022 р.), третій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні» (м. Одеса, 12, 13 березня 2021 р.), міжнародній науково-практичній конференції «Наука, освіта, технології і суспільство: нові дослідження і перспективи» (м. Полтава, 20 вересня 2022 р.),

the 14th International scientific and practical conference «Innovations and prospects of world science» (Vancouver, Canada, 14-16 September 2022), the I International Scientific and Practical Conference «Current trends in the development of modern scientific thoughts» (Haifa, Israel, 27-30 September, 2022), the 1st International scientific and practical conference «Science and innovation of modern world» (London, United Kingdom, 28-30 September 2022).

За матеріалами дисертації надруковано 14 наукових праць, з них – 5 статей (1 одноосібна) (з них одна стаття в іноземному періодичному виданні, що індексується у науко метричній базі SCOPUS), 9 публікацій у матеріалах науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Робота викладена на 229 друкованих сторінках, складається зі вступу, основної частини, аналізу та узагальнення результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій. Основна частина складається з 6 розділів: огляду літератури, матеріалів і методів, результатів власних досліджень, що ілюстровані 25 таблицями, 5 рисунками, 2 витягами з історій хвороб. Список літератури містить 291 джерела, з них 184 опубліковані латиницею.

Робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Буковинського державного медичного університету, затвердженого МОЗ України, і є фрагментом наукової роботи кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування». № державної реєстрації 0117U002353.

Комісія з біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України, м. Чернівці, (протокол № 3 від 17 листопада 2022 р.), розглянувши матеріали дисертаційної роботи, встановила, що дослідження заплановані з дотриманням основних положень.

РОЗДІЛ 1

УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

До впровадження антиретровірусної терапії (АРТ) опортуністичні інфекції були основною світовою проблемою ВІЛ-медицини. Поряд з цим спостерігалось збільшення частоти неврологічних ускладнень. Згідно з літературними даними, у 39-70 % ВІЛ-інфікованих хворих фіксували нейропатологію, при постановці діагнозу «СНІД» – у 7-20 %, при посмертному дослідженні – у 80-90 % хворих [25,32,173,203]. АРТ-ера очікувано відсунула вторинні інфекції на задній план, тож актуальними стали різні органні та системні ураження, обумовлені безпосередньо ВІЛ, самими лікарськими засобами або процесами старіння організму на тлі інфекції. Хвороба при АРТ набула характеру хронічної медикаментозної, але керованої інфекції. Однак на цьому шляху стоять ВІЛ-обумовлені ураження центральної нервової системи, а у 45 % пацієнтів неврологічні симптоми усе ж таки залишаються ініціальними проявами ВІЛ-інфекції [13].

Значне розширення доступу до АРТ дозволило зменшити число смертей внаслідок СНІДу, і останніми роками на перший план виходять завдання поліпшення якості життя ВІЛ-інфікованих хворих.

Одним із завдань, що вимагають вирішення, є ураження центральної нервової системи у людей, які живуть з ВІЛ. Завдяки антиретровірусній терапії, тривалість життя пацієнтів значно збільшилася, але неможливість повного викорінення вірусу з організму примушує боротися з його руйнівним впливом, у тому числі і на центральну нервову систему, упродовж усього життя пацієнта [99,131,158]. Соціальна значущість цієї проблеми зумовлена ще й тим фактом, що ВІЛ передусім уражає людей в молодому і зрілому віці, і порушення нейрокогнітивних функцій створює труднощі у здобутті освіти, продуктивній трудовій діяльності й особистому житті людей з позитивним ВІЛ-статусом. На частку молодих людей у віковій групі від 15 до 24 років припадає більше 1/3

усіх нових випадків зараження ВІЛ, щоденно близько 3 000 молодих людей у світі стають ВІЛ-інфікованими [21].

За останні роки число ВІЛ-інфікованих із патологією нервової системи збільшується. Таку тенденцію можна пояснити збільшенням загальної кількості ВІЛ-інфікованих осіб, що виявляються вже на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції. Найчастіше фіксуються ураження периферичної нервової системи різноманітного ступеня, які характеризуються зниженою чутливістю за типом «шкарпеток» і «рукавичок», м'язовою слабкістю. Ураження нервової системи можуть спостерігатися на будь-якій стадії ВІЛ-інфекції: в субклінічній фазі – у 20 % хворих, в стадії розгорнутої клінічної картини хвороби – у 40-50 %, в пізніших стадіях – у 30-90 % [59]. Дебют з неврологічних порушень трапляється у 10-15 % випадків і включає асептичний менінгіт, периферичну нейропатію (неврит лицьового нерва, синдром Гійєна-Барре), а також когнітивні порушення і психози [26,44,60].

1.1. Патогенез ВІЛ-інфекції у центральній нервовій системі

Ураження нервової системи – це один з проявів ВІЛ-інфекції на різних стадіях, оскільки разом з імунною системою вона є «мішенню» для вірусу.

Етіологічними факторами ураження нервової системи у ВІЛ-інфікованих є безпосередній вплив вірусу на неї, опортуністичні інфекції, пухлини, цереброваскулярна патологія, токсичний вплив антиретровірусних препаратів.

На шляху вільної циркуляції вірусу між ЦНС і кров'ю перебувають два бар'єри: гематоенцефалічний (ГЕБ) і гематолікворний. Це унікальні біологічні структури, що дозволяють захистити мозок від проникнення хімічних і біологічних субстанцій, здатних порушити його гомеостаз.

Гематоенцефалічний бар'єр включає, по-перше, ендотелій капілярного русла головного мозку, який відрізняється від ендотелію інших органів надзвичайно тісними контактами сусідніх латеральних поверхонь ендотеліоцитів один з одним. Клітини «зшиті» одна з одною за допомогою білкових молекул клаудина і оклюдина. Шар ендотеліальних клітин з боку

мозку вкриває базальна мембрана, що має щільну фібрилярну макропротейдну структуру [127]. На базальній мембрані з боку мозкової паренхіми лежать перицити. Перицити є подовженими багатовідростковими клітинами, розташованими уздовж довгої осі капіляра. Відростки перицитів оперізують капіляри й утворюють щільні з'єднання з ендотеліоцитами [121]. Ці з'єднання полегшують взаємодію цитоплазми перицитів та ендотеліоцитів.

Припускають, що перицити можуть мігрувати з периваскулярного простору і виконувати функції тканинних макрофагів [117]. Цікавою особливістю перицитів (чи, принаймні, частини цих клітин) є їх ймовірна здатність до реплікації і мультипотентність [120], тобто здатність до диференціювання в клітини мезенхімального ряду (остеобласти, хондроцити, адипоцити, гладком'язові клітини) [137,140,148]. Можливо, ці клітини є частиною пулу нейрональних стовбурових клітин, беруть участь у регенерації мозкової тканини і мають здатність до диференціювання в олігодендроцити, астроцити, нейрони [156,185], що до теперішнього часу є предметом дискусій.

У недавніх дослідженнях було показано, що зниження числа перицитів у центральній нервовій системі може спричинити порушення гематоенцефалічного бар'єру і призводити до інших дегенеративних змін [126].

Капіляри мозку щільно оповиті відростками астроцитарної глії, які, не виконуючи прямої бар'єрної функції, проте, мають значний регулюючий вплив на стан ГЕБ [145,232,235,245,252].

Гематолікворний бар'єр формується кубічним епітелієм хороїдного синуса, клітини якого також пов'язані щільними контактами. Капіляри хороїдного сплетіння фенестровані, оскільки основною функцією цього анатомічного утворення є продукція і підтримка гомеостазу спинномозкової рідини.

Між тканиною мозку та ліквором лежить шар клітин епендими мозкових шлуночків, який за своєю гістологічною будовою не може розглядатися як повноцінний бар'єр між цими тканинами [106].

Шляхи подолання гематоенцефалічного бар'єру вірусом імунодефіциту людини вивчені не повністю й залишаються предметом дискусій [14]. У цілому,

механізми проникнення ВІЛ крізь ГЕБ схожі з просуванням вірусу крізь будь-які тканинні бар'єри організму, наприклад, слизову оболонку шлунково-кишкового й уrogenітального трактів при статевому шляху зараження [23]. Стосовно проникнення вірусу в тканину мозку крізь гематоенцефалічний бар'єр ці способи можуть виглядати таким чином:

- проникнення вірусу крізь гематоенцефалічний бар'єр у ЦНС усередині інфікованих клітин (механізм «троянського коня») [137,116];
- ендоцитоз вірусу ендотеліоцитами з наступним його виходом з ендосом у тканину мозку;
- проникнення вірусу крізь міжклітинні щілини ендотелію судин мозку, у тому числі ендотелій гематолікворного бар'єру судинних сплетінь мозку;
- теоретично можна припустити наявність транспорту ВІЛ і крізь інші шляхи, наприклад з ліквору крізь епендиму, за ходом черепних нервів та ін.

Найбільше визнання отримала версія проникнення ВІЛ у ЦНС з інфікованими клітинами. Зараження чутливих клітин (лімфоцитів і моноцитів) в організмі хворого відбувається за межами ГЕБ, наприклад, у крові. Далі інфіковані клітини проникають крізь ГЕБ, моноцити диференціюються у тканині мозку в периваскулярні макрофаги, здатні до продукції вірусу з наступним зараженням інших клітин ЦНС. Ця гіпотеза знаходить найбільшу кількість прибічників і визнається найбільш вірогідним механізмом інфікування ЦНС у ході ВІЛ-інфекції [124]. Діapedез моноцитів і лімфоцитів із судинного русла крізь ГЕБ, можливо, ще більш посилюється у відповідь на продукцію хемоатрактантів (MCP-1) у ході ВІЛ-нейроінвазії.

Ендоцитоз вірусу був виявлений *in vitro* крізь ендотеліальні клітини судин мозку шляхом макропіноцитозу вірусу ендотеліоцитами з наступним виходом невеликої кількості вірусу до базальної мембрани ендотелію [125,138,169]. Класичний шлях інфікування ендотеліоцитів вірусом з використанням CD4⁺-рецепторів і корецепторів CCR5 і CXCR4 маловірогідний. Дані про експресії CD4⁺-рецепторів на поверхні ендотеліоцитів суперечливі й залежать від методики, що застосовувалася для аналізу. Більшість даних свідчить про те, що

ендотеліальні клітини судин мозку не мають CD4⁺-рецепторів [178,201], або експресують дуже невелику їх кількість [210]. Проте вони мають на поверхні лектини С-типу (MBL, лектин, що зв'язує манозу), схожі за функціями з DC, – SIGN дендритні клітини, але володіють меншою афінністю до gp120 [212,228,258]. Не випадково вірус має у своєму розпорядженні механізми, що сприяють збільшенню експресії DC, – SIGN на поверхні клітин, зокрема цю функцію виконує вірусний білок Nef [74,281]. Ця здатність білка Nef підтверджується тим, що лентівіруси приматів, які не продукують повноцінний Nef-білок, не здатні демонструвати високі вірусні навантаження, й особини, інфіковані такими вірусами, у тому числі ВІЛ-інфіковані «непрогресори», довго залишаються асимптомними [149,163].

Слід зазначити, що вірус використовує ті ж механізми для проникнення крізь багат шаровий епітелій уrogenітального тракту, що також не має CD4⁺-рецепторів [184]. Вірусний білок gp120 зв'язується з лектинами С-типу на поверхні епітелію. Ця взаємодія активує металопротеїназу, призводячи до деструкції щільних міжклітинних контактів [183,202], і полегшує вірусу доступ до основної його мішені – CD4⁺-клітинам імунної системи, що лежать вглибині слизової оболонки [215,228]. Інтактний епітеліальний бар'єр пропускає частки до 30 нм в діаметрі, а ВІЛ має діаметр 80-100 нм [247]. Проте вірус долає цю перешкоду за 2 год [221,249].

Ще один можливий шлях проникнення – міжклітинні щілини ендотелію судин мозку. Цей шлях з найбільшою вірогідністю може реалізовуватися в просунутій фазі ВІЛ-інфекції ЦНС, коли в результаті патогенної дії вірусу, або супутніх захворювань відбувається загибель ендотеліоцитів, руйнування їх тісних міжклітинних контактів і базальної мембрани і, таким чином, формування проломів у ГЕБ [174,200]. У мозку пацієнтів, які померли з діагнозом «ВІЛ-енцефаліт», була виявлена фрагментація оклюдину і ZO-1: двох важливих структурних білків, відповідальних за «зшивання» мембран сусідніх ендотеліоцитів, що забезпечують цілісність ГЕБ [209].

До порушення цілісності ГЕБ призводить продуктивна інфекція перицитів

[219] і навіть сама по собі імунна активація клітин ЦНС. Активовані клітини продукують медіатори запалення, що мають цитотоксичні властивості. Це веде до руйнування тісних клітинних контактів ендотеліоцитів і у вірусу з'являється можливість вільно проходити крізь міжендотеліальні щілини з крові в тканину мозку. Цей шлях також може бути реалізований у результаті первинного попадання вірусних білків Tat і gp120 у мозок з кров'яного русла, де вони знаходяться в надлишковій кількості. Подальше руйнування бар'єру відбувається як результат їх нейротоксичної дії [230]. Стан ГЕБ посилюється при приєднанні опортуністичних інфекцій ЦНС та ескалації місцевої запальної реакції [130,244,262,280].

Треба відзначити, що для патологічного впливу на нервову діяльність вірусу досить того, що його молекулярні компоненти можуть перетинати гематоенцефалічний бар'єр і проявляти нейротоксичну дію. Наприклад, білок gp120, який в надлишку утворюється при реплікації вірусу і циркулює в крові у вільній формі, перетинає ГЕБ шляхом ендцитозу крізь ендотеліальні клітини судин мозку [98,101]. Біологічно активні молекули (наприклад, TNF, IL-1, IL-6), що циркулюють у крові ВІЛ-інфікованого хворого у великих кількостях [105], також проявляють системну дію на організм, у тому числі ЦНС. Ці речовини можуть надходити з крові і в ліквор [118].

Таким чином, проникненню вірусу в мозок може передувати пошкодження ендотелію і руйнування непроникного для вірусу ГЕБ за допомогою циркулюючих у крові токсичних для ендотелію продуктів. Після проникнення вірусу починається його реплікація в клітинах ЦНС, що призводить до ще більшого накопичення токсичних компонентів вірусу і біологічно активних молекул у результаті місцевої імунної активації. Відбувається подальше руйнування ГЕБ, що дозволяє вірусу у ще більших кількостях проникати в мозок з кровоносного русла. Виникає порочне коло, коли експансія вірусу в тканину мозку з крові призводить до збільшення розмноження ВІЛ у ЦНС, що у свою чергу є причиною ще активнішого проникнення вірусу в клітини ЦНС.

Подальший сценарій поширення ВІЛ у клітинах ЦНС безпосередньо

пов'язаний зі здатністю клітин мозку бути інфікованими вірусом, тобто в першу чергу визначається наявністю на мембрані клітин рецепторів для проникнення вірусу в клітину: CD4 і корецепторів CCR5 або CXCR4 (табл. 1.1).

Дослідники приходять до різних висновків відносно можливості продуктивної інфекції ВІЛ деяких клітин ЦНС (астроцити, ендотеліоцити).

Часто це обумовлено застосуванням різних методик для виявлення вірусу в клітинах, утрудненнями в сепарації та ідентифікації виду клітин, використанням лабораторних клітинних ліній, відмінних від нативних клітин ЦНС. Очевидно, що основним резервуаром ВІЛ у ЦНС є клітини макрофагального ряду, що мають необхідні рецептори: мікрогліальні клітини і периваскулярні макрофаги [112,129,134,139,227]. Фактично ця схожість виникає з факту тісної онтогенетичної спорідненості цих клітин: усі мозкові макрофаги (мігруючі макрофаги, перицити, периваскулярні макрофаги, мікроглія) мають мезодермальне походження [119,171].

Таблиця 1.1. – Характеристика клітин нервової системи за наявністю рецепторів для ВІЛ і здатністю бути інфікованими вірусом [179,181,204,257]

Тип клітин	Функції	CD4-рецептор	Хемокінові рецептори CCR5 або CXCR4	Продуктивна інфекція
Астроцити	Опорна, розмежувальна, трофічна, регуляція активності нейронів, частина ГЕБ	-/+	+	+/-
Ендотеліальні клітини капілярів мозку	Основна частина ГЕБ	-/+	+	-
Мікроглія	Захисна (макрофаги)	+	+	+
Нейрони	Основні функції ЦНС	-	+	-

Олігодендроцити	Утворення мієлінової оболонки нейронів, участь у метаболізмі	-	+	-
Периваскулярні макрофаги (перипцити)	Захисна, частина ГЕБ	+	+	+

Здатність ВІЛ інфікувати астроцити продовжує активно вивчатися. На відміну від макрофагів, астроцити мають інше походження – ектодермальне, і, відповідно, інші структурні особливості та набір рецепторів. Астроцити – найчисленніша група клітин у ЦНС, але на поверхні цих клітин рецептори CD4 не виявляються прямими методами дослідження [271,246,194]. Проте, аналіз матеріалу аутопсії показує, що ВІЛ присутній в астроцитах на всіх стадіях ВІЛ-інфекції у білій і сірій речовині головного мозку [152,192,205]. Взаємодія ВІЛ і астроцитів була продемонстрована в клітинних культурах. Проте, клітинні культури для вивчення цього процесу були клітинними лініями астроцитом, або фетальними клітинами [192]. Обидва ці типи мітотично активні на відміну від повністю диференційованих астроцитів, що не діляться, а значить не можуть достовірно відтворювати процес ВІЛ-інфекції в астроцитах. Механізм інфікування цих клітин за відсутності усіх необхідних рецепторів для проникнення ВІЛ всередину клітини, мабуть, фундаментально відрізняється від класичного шляху інфікування клітин вірусом. Є дані про те, що вірус потрапляє в ці клітини за рахунок зв'язування з хемокіновим рецептором [198], або за рахунок зв'язування з лектинами С-типу на поверхні клітини та інтернаціоналізується всередину цитоплазми з формуванням ендосоми [165]. На поверхні астроцитів виявлені лектини С-типу (DC-SIGN). Взаємодія gp120 з цими рецепторами призводить до ендцитозу вірусу в цитоплазму астроцитів і через 5 діб після проникнення вірусу в клітини може виявлятися ДНК ВІЛ в астроцитах. Цей процес блокується додаванням до культури клітин антагоністів DC-SIGN [168]. В ендосомі вірус зберігається у життєздатному стані, не

піддається перетравленню за рахунок різних, маловивчених захисних механізмів і надалі може повертатися на поверхню клітинної стінки та інфікувати CD4⁺-клітину в результаті трансінфекції.

Шлях проникнення вірусу в клітини шляхом ендоцитозу без участі CD4-рецепторів підтверджується також іншими дослідженнями, згідно з якими застосування лізосомотропних агентів (хлорохін) веде до значного збільшення продукції вірусу в астроцитах [158].

Лектини С-типу експресовані на мембранах нейронів, астроцитів, мікроглії, олігодендроцитів. Цікаво, що ці рецептори частіше виявлялися при посмертному дослідженні тканини мозку ВІЛ-інфікованих пацієнтів з діагнозом ВІЛ-енцефаліт, ніж без ознак енцефаліту, особливо в ділянці аксонів нейронів [161]. Вивчаються можливі терапевтичні стратегії, пов'язані з використанням DC-SIGN і лектину С-типу, або антитіл проти gp120 [122].

ВІЛ в астроцитах був виявлений декількома дослідниками, проте було очевидно, що інфікується лише мала кількість цих клітин (менше 10 %), і активного розмноження вірусу усередині їх не відбувається [96]. Фактично спостерігався тільки синтез структурних компонентів вірусу [72,94,142]. Ймовірно структурні особливості астроцитів не можуть забезпечити повноцінну реплікацію вірусів. Проте важливим фактом є те, що вірус здатний тривало зберігатися в астроцитах і може передаватися сусіднім клітинам макрофагального ряду, викликаючи в них продуктивну ВІЛ-інфекцію [187,195,279], тобто астроцити можуть бути резервуаром ВІЛ в організмі. Причому в цьому резервуарі вірус захищений від дії факторів імунітету та від більшості антиретровірусних препаратів, що переривають процес розмноження вірусу, оскільки в цих клітинах вірус головним чином зберігається, але не розмножується. Активація цих інфікованих астроцитів і продукція активних біомолекул у них призводить до поширення нейротоксичних речовин по міжклітинних контактах, індукуючи загибель сусідніх клітин: неінфікованих астроцитів, ендотеліоцитів і нейронів [24,66,128].

Ураження ЦНС не обмежується тільки продуктивним інфікуванням

чутливих до ВІЛ клітин. Основними клітинами, що відповідають за виконання функцій мозку, є нейрони, але вони не можуть бути безпосередньо інфіковані вірусом через відсутність на їх поверхні CD4-рецепторів. Таким чином, на перший план виступає порушення функцій нейронів у результаті опосередкованого механізму: нейротоксичної дії білків вірусу (gp120, Tat) і продуктів, що синтезуються у процесі імунної активації клітин (TNF- α , інтерлейкіни, глутамат, хінолева кислота) на самі нейрони і клітини, що забезпечують життєдіяльність нейронів. Нейрони у край чутливі до несприятливих впливів і швидко підлягають некрозу й апоптозу. Наприклад, зв'язування gp120 з хемокіновими рецепторами CXCR4 представленими на мембранах нейронів, через ланцюг молекулярних взаємодій призводить до апоптозу клітини [170].

Білок Tat і gp120 активує металопротеїназу [153], які руйнують білкові зв'язки в ГЕБ, призводять до деградації мієліну та індукують смерть нейронів [115].

Ураження мозку при ВІЛ-інфекції супроводжується автоімунним компонентом. У пацієнтів з ВІЛ-асоційованими нейрокогнітивними розладами спостерігаються підвищені титри антитіл до мієліну. Титри антитіл у СМР цих пацієнтів і хворих з ВІЛ-асоційованими опортуністичними інфекціями ЦНС вищі, ніж в асимптомних ВІЛ-інфікованих пацієнтів і ВІЛ-негативних хворих з незапальним ураженням ЦНС [160]. Ймовірно, ВІЛ-асоційоване ураження ЦНС супроводжується пошкодженням гематоенцефалічного бар'єру, що позбавляє ЦНС недоторканності перед власною імунною системою пацієнта і сприяє автоагресії проти власних антигенів.

Таким чином, неврологічні ускладнення ВІЛ-інфекції можуть бути викликані як самим ретровірусом, так і дисфункцією імунної системи. Мова йде не тільки про відомі опортуністичні інфекції, що уражають головний мозок, а й про комплексну СНІД-деменцію (КСД), спричинену самим ВІЛ, і про ураження периферичної нервової системи, зокрема генералізовану нейропатію [10,102].

При детальному вивченні патогенезу ураження нервової системи на тлі ВІЛ-інфекції стало відомо, що безпосередній її вплив полягає в інфікуванні й руйнуванні CD4⁺-клітин нервової системи. Тому нерідко на самому початку ВІЛ-інфекція перебігає як нейроінфекція, симптоми якої у 45 % хворих можуть бути єдиними і первинними, виступаючи в ролі дебюту, передуючи розвитку імунодефіциту в крові та активізації опортуністичних інфекцій. Виділення вірусу з ліквору можливе практично на всіх етапах захворювання, незалежно від імунного та клінічного статусу хворого [89].

До CD4⁺-вмісних клітин нервової системи належать: астроцити (транспорт іонів і нейротрансмітерів), олігодендроцити (основне джерело мієліну), мікроглія, моноцити, фібробластоподібні клітини мозку, клітини ендотелію кровоносних судин, нейрони. Крім того, гліальні клітини уражаються не тільки внаслідок інфікування, тобто проникнення ВІЛ всередину самої клітини, але й внаслідок їх мембранного лізису за допомогою gp120 білка.

Глікопротеїд gp120 відіграє ключову роль у патогенезі ВІЛ-нейрональних ушкоджень за рахунок блокування нейролейкінів (лімфокінів, що володіють нейротрофічною дією). Під впливом gp120 астроцити не утримують глутамат у синапсах, що веде до посилення іонного навантаження Ca₂⁺ і цитотоксичної дії. Згодом у пацієнтів виникає особлива клінічна картина з характерним відповідним неврологічним дефіцитом.

Патогенетичні фактори, які в подальшому призводять до ураження нервової системи, можуть бути систематизовані наступним чином. Первинне інфікування клітин центральної нервової системи відбувається шляхом проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр інфікованих макрофагів (варіант «троянського коня»), а також крізь щілини між ендотеліальними клітинами капілярів і в результаті інфікування мікроглії. Згодом це призводить до порушення функції нейронів, астроцитів, мікроглії, їх загибелі за рахунок токсичної дії білків вірусу, цитокінів і подальшого порушення медіаторного обміну.

Порівняльний кількісний аналіз рівня інфікування лімфоїдної тканини і

мозку вказує на значніше ураження останнього. Доказовим шляхом визначили, що тільки 1/10 000 частка лімфоцитів периферичної крові хворих на СНІД інфікована вірусом, у той час як в тканині мозку ВІЛ уражає кожен соту клітину.

При вивченні патогенетичних ланок слід враховувати і ту обставину, що персистенція і реплікації ВІЛ у гліальних клітинах пов'язані з тим, що астроцити поряд з ендотелієм судин головного мозку визначають цілісність гематоенцефалічного бар'єру. Слід зазначити, що олігодендрити продукують мієлін. Таким чином, первинність демієлінізуючого автоімунного процесу обґрунтована і призводить до подальшої атрофії мозку і деменції (тобто СНІД-деменції) [84,91].

Автори виділяють два фактори послідовного розвитку клінічної картини ураження нервової системи при ВІЛ-інфекції. Перший фактор – ефективність імунного захисту. У даному випадку це проявляється ступенем подолання реплікації вірусу в межах головного мозку (СНІД-деменція та ВІЛ-енцефаліт розвиваються далеко не у всіх хворих із високою віремією). Другий фактор – поява тропних до макрофагів генетичних варіантів вірусу, що передбачає добру реплікацію в них і споріднених клітинах, а також погану реплікацію в клітинах лімфоцитарного ряду.

Всупереч уявленням про те, що гематоенцефалічний бар'єр є малопроникним, ВІЛ потрапляє в головний мозок і ліквор. Відомо існування кількох гіпотез, які можуть пояснити це явище. Згідно з однією з них, саме безпосереднє ураження центральної нервової системи може здійснюватися за рахунок периневрального проникнення вірусу в гліальні клітини. Деякі автори вважають, що має місце і непрямий вплив – коли вірус з клітин імунної системи проникає в нервову систему [82,69]. Можливе також проникнення вірусу в ендотеліальні клітини церебральних капілярів, що несуть на мембрані антиген CD4. В Україні проводилось дослідження, спрямоване на виявлення особливостей змін елементів ГЕБ і форм ураження головного мозку у хворих на СНІД. Проведені дослідження виявили одноманітні зміни в різних відділах

головного мозку, зміни функції судинної стінки. Виявлені відмінності наростали в міру подовження терміну ВІЛ-інфекції. Автори припускають, що зміни судин ГЕБ забезпечують порушення транспортної функції судинного русла, що разом із втратою захисної функції ГЕБ створює умови для розвитку супутньої патології [32].

1.2. Психічні розлади у хворих на ВІЛ-інфекцію

Однією з глобальних проблем сьогодення, що несе загрозу розвитку людства, є велика розповсюдженість деструктивної поведінки серед хворих на ВІЛ-інфекцію. Епідемія ВІЛ-інфекції у багатьох країнах невпинно поширюється, охоплюючи нові прошарки населення [27].

У сучасній літературі досліджено тендерну специфіку розповсюдження захворювання, оскільки сьогодні в Україні кількість ВІЛ-інфікованих чоловіків і жінок майже зрівнялася. Протягом 2014 р. частка чоловіків у структурі нових випадків ВІЛ-інфекції становила 55,3, жінок – 44,7 %. Описані провідні прояви гендерних особливостей поведінки [28]:

- вибір більш вільного стилю поведінки в силу економічних, біологічних і психоемоційних причин;
- сексуальне насильство, яке підвищує вірогідність ураження ВІЛ-інфекцією та іншими інфекціями, які передаються статевим шляхом;
- приховування ВІЛ-інфікованими особами свого ВІЛ-позитивного статусу.

S. M. Przybyła et al. [39] дослідили залежність від вживання алкоголю та незахищених сексуальних відносин серед ВІЛ-інфікованих.

Відомо, що ВІЛ-інфекція прямо та опосередковано провокує розвиток психічних розладів внаслідок [26,30]:

- реагування на хворобу;
- необхідності дотримуватись довготривалого лікування, що пролонгує захворювання;
- розвитку органічних уражень головного мозку.

Сучасні дослідження переконливо свідчать, що психічні захворювання у

ВІЛ-інфікованих проявляються частіше, ніж серед населення у цілому. Серед психічних порушень при ВІЛ-інфікуванні виділяють розлади [35,46]:

- пов'язані з реакцією особистості на факт захворювання на ВІЛ/СНІД;
- що виникають, як результат органічного ураження головного мозку.

Значна кількість досліджень присвячена вивченню психічних розладів непсихотичного рівня, що спостерігаються у ВІЛ-інфікованих та представлені трьома основними групами порушень [16,30,36]:

- психогенно-реактивними;
- екзогенно-органічними;
- особистісними.

Багато дослідників вважають, що інфікування ВІЛ є тяжкою психологічною травмою, адже супроводжується, у першу чергу, страхом стигматизації (вилучення особистості з широкого соціального визнання) і подальшої дискримінації (обмеження прав і обов'язків), що призводить до дезадаптації, що, у свою чергу, може супроводжуватись девіантною поведінкою [3,50,68]. Деякі автори вважають, що стигми, пов'язані з ВІЛ/СНІДом, є перешкодою для боротьби з поширенням захворювання [76]. Епідемія ВІЛ/СНІДу – це епідемія трьох лих:

- ВІЛ-інфекції;
- СНІДу (яктермінальної стадії ВІЛ-інфекції);
- стигм, дискримінації та відчуження.

До наслідків стигм, які спостерігаємо в Україні, відносять [78]:

- соціальну ізоляцію;
- обмеження у правах і доступу до допомоги;
- вторинні стигми (стигматизація оточуючих).

Отже, крім особистісної реакції на факт інфікування невиліковним захворюванням, людина з ВІЛ-інфекцією стикається зі стигматизацією, що у поєднанні призводить до розладів адаптації та може проявлятися у вигляді [83,85,95]:

- афективних розладів:

- 1) депресивним синдром;
 - 2) маніакальним синдром;
- невротичних розладів:
- 1) конверсійними розладами;
 - 2) іпохондричним синдромом;
 - 3) сенестопатичним синдромом;
 - 4) астеноневротичним синдромом;
 - 5) тривожними розладами.

Також виділяють особливий стиль поведінки серед людей з ВІЛ-інфекцією, такий як самостигматизація, або «внутрішня» стигма, що, на відміну від «зовнішньої» стигми, передусім зачіпає почуття власної гідності окремої людини. Стигма і дискримінація, пов'язані з ВІЛ/СНІДом, мають сильний психологічний вплив на самосвідомість людей, які живуть ВІЛ, викликаючи в них депресію, занижену самооцінку і відчай. Це підриває і виснажує сили людей, які живуть з ВІЛ, нерідко змушує їх звинувачувати самих себе у тому, що вони опинилися у такому скрутному становищі.

За даними досліджень, для 70 % ВІЛ-інфікованих характерна особистісна тривожність, що характеризує специфічність преморбід-ду даного контингенту хворих та проявляється у специфічності сприйняття оточуючих, підвищує імовірність розвитку тривожних розладів [67].

Особливу увагу привертає саморуйнівна (автоагресивна) поведінка серед ВІЛ-інфікованих, що перш за все є актуальною морально-етичною та медико-соціальною проблемою. Низкою досліджень виділено наявність зв'язку між соматичною патологією та агресивною поведінкою [6,7]. Були проведені наукові роботи, що підтверджують мультифакторну природу антивітальних тенденцій у поведінці ВІЛ-інфікованих, указуючи на те, що не тільки депресія є важливим фактором, що веде до суїцидальної поведінки, але й [9,51]:

- порушення сну (а саме термінальна інсомнія);
- ступінь особистісної ворожнечі (негативні почуття і негативні оцінки людей і подій);

- тривожні розлади.

Важливо зауважити, що в соціально-психологічному ракурсі ВІЛ-інфекцію характеризують як патологію поведінки, оскільки у більшості випадків доведений чіткий взаємозв'язок між хворобою та поведінкою [54]. Були проведені дослідження, у результаті яких були виявлені соціально-психологічні особливості ВІЛ-інфікованих:

- соціальна пасивність;
- замкнутість;
- конфліктність;
- агресивність;
- необґрунтовані терапевтичні прагнення;
- високий рівень особистісної та ситуаційної тривожності;
- переймання недостатньої цінності власної особистості.

Виявлені предиктори дитячо-підлітково-юнацького віку, що сприяють розвитку розладів непсихотичного рівня [62,79,93]:

- виховання у неповних і прийомних сім'ях;
- патологічний тип виховання:
 - 1) гіпо- або гіперопіка;
 - 2) фізична та/або емоційна депривація;
 - 3) алкогольна, наркотична залежності одного або обох батьків;
 - 4) фізичне та сексуальне насильство.

Виділено дві групи ризику розвитку психічних розладів [80]:

- перша група включає осіб, які мають позитивну реакцію на ВІЛ, але без ознак захворювання;
- друга група включає осіб з особливим життєвим стилем (вживання ін'єкційних наркотиків, безладні статеві зв'язки).

На сьогодні в Україні багатьма привертається увага питанню своєчасного виявлення психічних розладів з наступними корекційними, реабілітаційними та профілактичними заходами серед пацієнтів з психосоматичними та соматопсихічними розладами. Авторами наголошується на створенні

мультидисциплінарної моделі психіатричної допомоги, комплексного підходу до її надання [17,37].

Вищезазначені факти дають підставу вважати, що депресивні стани, хронічний стрес від наявності невиліковного захворювання, внутрішньосімейні, інтерперсональні та соціальні проблеми, відсутність здорового способу життя та низький рівень виявлення непсихотичних психічних розладів несприятливо позначаються на стані імунної системи, будучи компонентами деструктивної поведінки, що у свою чергу призводить до несприятливого епідеміологічного становища щодо ВІЛ/СНІД в Україні [19,45,61]. Ці факти мають прямий стосунок до проблеми даного інфекційного захворювання.

Таким чином, за останні роки накопичено значний обсяг даних, що вказує на переважаючу роль розладів вольового процесу внаслідок порушення мотиваційної сфери при непсихотичних психічних розладах у хворих на ВІЛ/СНІД. У той же час бракує робіт з дослідження розвитку деструктивної поведінки залежно від психопатологічної симптоматики та стадії захворювання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

1.3. Клінічні прояви ВІЛ-асоційованого ураження центральної нервової системи

Симптоматика ураження нервової системи проявляється в різних випадках по-різному: переважним залученням у процес речовини головного мозку; спинного мозку; оболонки; периферичних відділів нервової системи. Проте частота такого ураження серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів дуже висока. Спектр порушень, що виявляються, широкий і не є специфічним тільки для ВІЛ-інфекції. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігаються порушення когнітивних функцій (пам'ять, інтелект, навчана), розлади свідомості та уваги, емоційні й поведінкові розлади аж до тяжкого ураження ЦНС – ВІЛ-асоційованої деменції. Можуть виявлятися симптоми ураження периферичної нервової системи. Слід зазначити, що одним із суб'єктивних неврологічних симптомів, який найчастіше трапляється при ВІЛ-інфекції, є біль голови. Клінічно, при

відсутності явних вогнищевих симптомів, біль голови може свідчити про наявність вогнищевого або множинного дрібновогнищевого паренхіматозного ураження в «німій» зоні головного мозку. А за їх відсутності біль голови частіше обумовлений залученням в інфекційний процес оболонок головного мозку або є так званим ВІЛ-головним болем [39].

Неврологічні прояви СНІДу (форми нейро-СНІДу) поділяються на первинні та вторинні. Первинні пов'язані з прямою шкідливою дією вірусу, автоімунними процесами, нейротоксичною дією антиретровірусної терапії. Симптоми первинного (прямого) ураження нервової системи при ВІЛ-інфекції поділяються на ураження центральної нервової системи і ураження периферичної нервової системи [44]. Вторинні ураження зумовлені прогресуючим імунним дефектом і приєднанням опортуністичних інфекцій. Наприклад, в Україні проводилось велике дослідження, автори якого вивчали ризик захворюваності на токсоплазмозний менінгіт у когорті серопозитивних до токсоплазм ВІЛ-інфікованих осіб і когорті серонегативних. Було встановлено, що найвища захворюваність була у групі із серореверсією [88].

Первинні ураження поділяють на ранні: СНІД-деменція (ВІЛ-асоційована енцефалопатія з наступною деменцією, або СНІД-дементний комплекс); гострий ранній ВІЛ-енцефаліт; менінгіт або менінгоенцефаліт; васкулярний нейроСНІД; та пізні: мієлопатії вакуолярні на кшталт висхідного або поперечного мієліту; ураження периферичної нервової системи у вигляді симетричної сенсорної дистальної полінейропатії, хронічної запальної демієлінізуючої полінейропатії, гострої запальної демієлінізуючої полінейропатії за типом синдрому Гійєна-Барре, енцефаломієлополінейропатії, БАС-подібний синдром (БАС – бічний аміотрофічний склероз).

Ранні неврологічні розлади маніфестують через 8-12 тиж з моменту зараження при наявності ВІЛ-антитіл. У пізніші терміни з'являється вторинний нейро-СНІД як результат розвиненого імунодефіциту та активації опортуністичних інфекцій. Його клінічні форми також відзначаються значним розмаїттям. У цій стадії можуть виникнути прогресуюча мультифокальна

лейкоенцефалопатія з наростаючою деменцією і підкорковими гіперкінезами; менінгіти або менінгоенцефаліти, обумовлені токсоплазмозом, грибковою, криптококовою, герпетичною, цитомегаловірусною, протозойною, туберкульозною інфекціями; абсцеси мозку (криптококоз, туберкульоз, токсоплазмоз); церебральні васкуліти з інфарктами мозку; полірадикулонейропатії; новоутворення ЦНС (лімфоми мозку, саркома Капоші, недиференційовані пухлини) [81,92].

Клінічні спостереження показують, що на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції найчастішими є реактивні невротичні стани і прояви астеновегетативного синдрому. У хворих мають місце різноманітні невротичні розлади, а також підвищена стомлюваність, неуважність, забудькуватість, погіршення настрою, звуження кола інтересів, розлади сну, різноманітні фобії, вегетативна лабільність. В Україні на базі Одеського обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом були проведені дослідження, спрямовані на виявлення та вивчення основних симптомів вегетативної дисфункції з використанням діагностичних критеріїв за Вейном у ВІЛ-інфікованих хворих у стадії СНІДу. Встановлено, що у таких осіб порушення з боку вегетативної нервової системи виникають з високою частотою. Передусім це неспецифічні симптоми, які можуть бути проявами багатьох інших захворювань [77].

На пізніших стадіях недуги на перший план виходять безпосередні ураження нервової системи.

У нозологічній структурі уражень нервової системи у ВІЛ-інфікованих осіб найчастіше реєструється ВІЛ-енцефалопатія. **ВІЛ-енцефалопатія** (ВІЛ-асоційована деменція, СНІД-дементний комплекс) спостерігається у 60-90 % хворих на СНІД. У 25 % випадків ВІЛ-асоційована деменція є дебютом СНІДу.

Когнітивні порушення, пов'язані з ВІЛ, були визнані ще з перших днів виникнення епідемії. Повідомлялося, що у 15 % хворих зі СНІДом є спільні ознаки ВІЛ-асоційованої деменції (ВАД). З успішним введенням у практику АРТ ВАД стала реєструватися помітно менше, але почали привертати увагу легкі форми когнітивних розладів, що у 50 % випадків впливають на людей, які

живуть з ВІЛ. Наразі незрозуміло, чи призводить ВІЛ-інфекція до прискореного або передчасного старіння, але, враховуючи, що люди з позитивним ВІЛ-статусом старіють, кількість ЛЖВ із симптомами нейрокогнітивних розладів, ймовірно, зростає [18,20,22,64,116].

ВІЛ-асоційоване ураження ЦНС є наслідком розмноження вірусу та імунної активації у нервовій тканині. В АРТ-еру поширеність тяжких уражень ЦНС, таких як ВІЛ-асоційована деменція, знизилася [123]. Наприклад, в Данській когорті ВІЛ-інфікованих кількість тяжких уражень ЦНС серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів до 2004 р. практично порівнялася з поширеністю подібних захворювань серед іншого населення [133]. Проте повністю виключити патогенний вплив ВІЛ на ЦНС не можна й поширеність нейрокогнітивних розладів середнього і легкого ступеня залишається високою [159, 176], досягаючи 50 % і більше [104,143,217,261,277]. При вивченні поширеності нейрокогнітивних розладів шляхом психологічного тестування серед ВІЛ-інфікованих людей у Швейцарії було виявлено, що симптоми порушення когнітивних функцій спостерігаються у 69 % пацієнтів, хоча тільки 27 % з них мали скарги. В усіх пацієнтів була досягнута повна супресія вірусу в середньому упродовж останніх 4 років [229]. При порівнянні двох досліджень, проведених серед ВІЛ-інфікованих хворих у різні періоди епідемії ВІЛ-інфекції, ВІЛ-асоційовані нейрокогнітивні розлади спостерігалися в еру АРТ (2000-2007 рр.) і до широкого застосування терапії (1988-1995 рр.) у 36 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів і у 29 % до розвитку СНІДу відповідно, і у 43 % і 46 % на фоні СНІДу. Поширеність схожих порушень у неінфікованих людей у відповідні роки складала тільки 16 і 19 % [214].

Зростання кількості випадків легкого ураження ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів пов'язане також зі збільшенням тривалості життя на фоні АРТ і збільшенням частки людей середнього і старшого віку серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів, в яких вікові зміни обтяжують стан ЦНС [196]. Ці факти порушують питання можливої необхідності розпочинати лікування раніше для запобігання погіршенню функцій ЦНС, а також для визначення клінічних або лабораторних

маркерів ступеня ураження ЦНС для відбору пацієнтів на лікування.

Раннє призначення протівірусної терапії є стримуючим чинником для патогенного впливу ВІЛ на функції ЦНС [150]. У багатоцентровому дослідженні обсервації CHARTER було показано, що чим нижчий мінімальний рівень CD4⁺-лімфоцитів, тим вищий ризик виникнення неврологічних порушень. Цей результат привів дослідників до висновку, що ініціювати АРТ слід якомога раніше, не чекаючи падіння кількості CD4⁺-лімфоцитів до 200 клітин/мкл [162].

На 19-й Міжнародній конференції з ретровірусних і опортуністичних інфекцій (19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections) група дослідників продемонструвала результати вивчення впливу раннього початку АРТ на функції ЦНС [166]. Були проаналізовані результати тестування нейрокогнітивних функцій у 35 пацієнтів з кількістю CD4⁺-лімфоцитів більше 350 клітин/мкл до початку лікування і через рік. Як контрольна група були вибрані хворі (44 пацієнти) зі схожим рівнем CD4⁺-лімфоцитів, але які не отримували лікування. В осіб, які приймали антиретровірусні препарати, спостерігалось поліпшення стану ЦНС через рік після початку АРТ, особливо помітне серед тих, хто демонстрував до початку терапії найбільше ураження нейрокогнітивних функцій.

Клінічні прояви когнітивних порушень можуть реєструватися у 50-70 % хворих, а у 45 % осіб можуть бути єдиними і первинними. Виділення вірусу з ліквору можливе практично на всіх етапах захворювання, незалежно від імунного та клінічного статусу хворого [22,41].

Неврологічні порушення дебютують у 10-15 % випадків, включаючи асептичний менінгіт, периферичну нейропатію, а також когнітивні порушення і психози [29,39].

В умовах сьогодення всі ВІЛ-обумовлені ураження ЦНС об'єднують під загальною назвою «ВІЛ-асоційовані нейрокогнітивні розлади (ВАНР, HIV-associated neurocognitive disorders – HAND)».

Відомі найрізноманітніші прояви мозкових порушень при ВІЛ-інфекції, як

мінімальні, що не виявляються та не визнаються самими хворими, так і тяжкі, які призводять до інвалідизації пацієнта. Єдиним, що залишається невідомим, це на якій стадії ВІЛ-інфекції починають розвиватись неврологічні порушення [177].

У ВІЛ-інфікованих хворих виділяють декілька стадій когнітивних порушень, субклінічні, легкі, виражені та ВІЛ-асоційована деменція [4]. Легкі когнітивні розлади відносять до загальних ознак хронічної ВІЛ-інфекції. Ці розлади можуть спостерігатися у 30-50 % пацієнтів, включаючи осіб, які отримують АРТ [34]. Найбільш уживана класифікація ВАНР була запропонована у 2007 р. і включає три категорії:

- безсимптомні HAND виявляють при тестуванні за відсутності симптомів, мало впливають на повсякденне життя та проявляються лише при виконанні складної професійної діяльності;

- легкі або м'які HAND – симптоми недостатньо суттєві для формування діагнозу «деменція» [157], які суттєво заважають професійній діяльності та ускладнюють побутову роботу й поведінку у соціумі;

- тяжкі HAND – ВІЛ-асоційована деменція (HAD), яка призводить до інвалідизації людини, що не може обійтись без сторонньої допомоги [164].

Деменція розвивається, за даними різних авторів, від 2 до 10 %. Клінічно вона характеризується поступовим розвитком (рідше гострим, протягом декількох діб) із прогресуванням на фоні системних проявів СНІДу.

За допомогою спеціальних скринінгових методів для визначення наявності когнітивних порушень серед пацієнтів із ВІЛ, Л. Р. Шостакович-Корецька [70] виявила, що немає вірогідного зв'язку між ступенем когнітивних порушень та стадією ВІЛ-інфекції. Аналізуючи зв'язки показників $CD4^+$ та навантаження ВІЛ зі ступенем когнітивних розладів, доведено наявність вірогідного зв'язку лише з вірусним навантаженням. Також, спираючись на це дослідження, визначено, що зменшення частоти цих розладів корелювало із тривалістю АРТ [73], незалежно від вірусного навантаження [86]. Автори припускали, що добре поникаючі в ЦНС препарати зі схеми АРТ здатні краще пригнітити реплікацію

вірусу в головному мозку.

Незважаючи на вищевказані дані, все ж таки у великої частки ВІЛ-позитивних пацієнтів (68 %) зберігаються когнітивні розлади на тлі клінічно успішної АРТ. Більше того, у 21 % пацієнтів спостерігається прогресування деменції на тлі авіремії [32], а поширеність асимптомних порушень складає 50 % [16]. Розвиток неврологічних симптомів у хворих, які перебувають на АРТ із низьким або невизначальним навантаженням ВІЛ у плазмі крові може бути свідченням «втечі» ВІЛ у спинномозковий простір (CSF «escape»). Про цей рідкісний стан при добре контрольованій ВІЛ-інфекції повідомляють літературні дані, які дедалі більше поповнюються [31].

А. Canestri та співавтори продемонстрували феномен невідповідності РНК ВІЛ у плазмі крові та лікворі, пов'язаний з розвитком нових неврологічних симптомів в 11 пацієнтів із керованою ВІЛ-інфекцією [32]. У деяких випадках генотипування продемонструвало значні мутації з виявленням резистентності у субпопуляції вірусів, які знаходяться у лікворі. Це дозволило припустити, що поточна схема лікування виявилася неефективною у лікуванні ВІЛ-асоційованих уражень нервової системи. У деяких пацієнтів відзначено покращення після оптимізації АРТ, спираючись на результати генотипування та аналіз передбачуваної експозиції препаратів у ЦНС [16].

Активно вивчається можливість корекції провів ВІЛ-енцефалопатії з допомогою АРТ шляхом призначення лікування або зміни схеми лікування у пацієнтів з ВІЛ-обумовленими неврологічними розладами.

В одному з досліджень при оцінці психічного статусу хворих з ВІЛ відзначено наступні симптоми: млявість, загальмованість, сповільненість мислення, що нерідко супроводжуються пригніченістю і тривожно-іпохондричними проявами, стомлюваністю. Особливо яскравими ці порушення були у пацієнтів стаціонару, що можна пояснити тяжкістю соматичного стану та психогенними факторами. У деяких амбулаторних пацієнтів на пізніх стадіях захворювання відзначалися гіпоманіакальні прояви: багатомовність, переоцінка своїх можливостей, зниження критики до свого стану. 74,5 % пацієнтів виявили

у себе зниження здатності до запам'ятовування доменів, дат, цифр, а іноді й поточних подій. Застосування АРТ у таких пацієнтів сприяє зниженню внутрішнього напруження і підвищенню мовної продукції. Також було встановлено, що в міру прогресування ВІЛ-інфекції наростають труднощі концентрації уваги, що може свідчити про прогресування когнітивного дефіциту [32].

Клінічна картина енцефалопатії в початковій стадії гострої ВІЛ-інфекції опосередковано нагадує постінфекційні автоімунні захворювання, причина яких досі не вивчена. При цій формі первинне ураження білої речовини великих півкуль і базальних ядер характеризується прогресуючими запальними та демієлінізуючими процесами, які переважають на підкорковому рівні, що є наслідком мультифокального гігантоклітинного енцефаліту та прогресуючої дифузної лейкоенцефалопатії. У більшості випадків кора мозку залишається відносно збереженою, без виражених порушень цитоархітектоніки й «випадіння» нейронів. Клінічно для ВІЛ-асоційованої деменції притаманна триада синдромів: інтелектуально-мнестичні розлади, зміна поведінки та рухові порушення, які розвиваються поступово. Ініціальними проявами деменції зазвичай є зниження пам'яті та інтелекту, апатія та індиферентність до свого стану з наступним розвитком реактивної депресії, зменшення концентрації уваги, труднощі при калькуляціях (алексія – нерозуміння цифр) і читанні, емоційно-поведінкові порушення, апатія, загальмованість, перебування у ліжку не менше половини дня, які в подальшому наростають. Паралельно посилюються і рухові розлади – окорухові порушення, слабкість у ногах, хиткість ходи, зміна почерку, паркінсонізм, пірамідні парези, атаксія, поява патологічних рефлексів, іноді епілептичні напади. Важливою особливістю є уповільнення психомоторної реакції і збільшення часу виконання завдань. При домінуванні ураження екстрапірамідної системи виникає класичний синдром паркінсонізму, але без характерного тремтіння. При розгорнутій картині виникають мутизм, паралегії, порушення функцій тазових органів. Порушення когнітивних функцій мозку можна діагностувати шляхом опитування хворого

стосовно стану пам'яті. Іноді привертає увагу не тільки сповільненість вербальної відповіді, але й рухів. При огляді можна виявити уповільнення швидких саккадичних рухів очей, коливання очного яблука при фіксації погляду. У цереброспінальній рідині більш ніж у 1/3 випадків виявляється невеликий лімфоцитарний плеоцитоз, незначне підвищення рівня білка, а також визначається підвищена концентрація сурогатних маркерів активації імунної системи, включаючи β 2-мікроглобулін і неоптерин. Підвищена концентрація цих маркерів у лікворі не патогномонічна для СНІД-деменції, оскільки, як відзначається авторами, спостерігається і при опортуністичних інфекціях. Однак, за відсутності інфекційного процесу, вважається ознакою СНІД-деменції. При комп'ютерній томографії (КТ) візуалізуються дифузна атрофія головного мозку, мультифокальні вогнищеві гіперінтенсивні зміни, без мас-ефекту і не накопичують контрастну речовину, що свідчить на користь вторинної демієлінізації (на відміну від первинної при розсіяному склерозі) [19,50,75,154]. При проведенні електроенцефалографії (ЕЕГ) виявляють дифузні зміни у вигляді сповільнення ЕЕГ-активності.

Крім того, когнітивні порушення можуть бути також обумовлені тривалим вживанням психоактивних препаратів. Адже, за даними деяких авторів, зловживання алкоголем і наркотиками серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів може досягати до 50 % [47].

Перебіг СНІД-дементного комплексу непрогнозований. Клінічна симптоматика може залишатися тривало стабільною, а інколи швидко прогресує, спричинюючи летальність вже на ранніх стадіях синдрому. Середня тривалість життя у хворих з вираженою СНІД-деменцією становить 3 міс. [52]. У комплексній корекції клінічних проявів ВІЛ-енцефалопатії застосовують ноотропи, цераксон, нейраксон, сомазин, танакан, луцетам, ноофен, адаптол, тіоцетам, пірацетам, актовегін, прамістар тощо. Показана також симптоматична терапія: кортикостероїди, протисудомні, дезінтоксикаційні засоби. У літературі зазначено, що у пацієнтів цієї групи відзначаються труднощі з боку проникнення лікарських препаратів до заражених забар'єрних клітин глії. Ці

дані вказують на необхідність пошуку нових нейроактивних препаратів [63].

Когнітивні проблеми можуть ставити під загрозу ефективність лікування, вони заважають повсякденній діяльності, зокрема водінню та управлінню фінансами, збільшують залежність від оточення і знижують якість життя. Досі залишається нез'ясованим питання про ранню діагностику перших проявів HAND, їх лікування і запобігання їм.

Ураження периферичної нервової системи (ПНС) – це досить частий варіант неврологічного ураження при ВІЛ-інфекції. Аналіз клінічних спостережень, даних електроміографії (ЕМГ) та біопсії м'язів свідчить про ураження ПНС у 88 % випадків. Виявлення ВІЛ у периферичних нервах розглядається як підтвердження можливості первинного ураження ПНС при ВІЛ-інфекції.

Захворювання периферичної нервової системи можуть виникати внаслідок імунопатологічних механізмів. Велике значення надається впливу прозапальних цитокінів, надлишкового синтезу аутоантитіл, недостатності фактора росту нервів. Найчастіше ці нейропатії розвиваються в латентній стадії захворювання. Клінічно вони схожі на звичайні. Відновлення після лікування менш успішне.

Периферична нейропатія може виникнути на будь-якій стадії захворювання. Найчастіше вона має характер сенсорної нейропатії. Найпоширенішими скаргами є постійний біль і парестезії у ногах. Порушення чутливості виникають у стопах і піднімаються поступово вгору. Об'єктивно виявляють зниження колінних рефлексів, порушення больової та вібраційної чутливості, втрату ахіллових рефлексів, сенситивну атаксію. Вважають, що при цій формі переважно уражаються нейрони спінальних гангліїв із залученням до процесу шляхів Голля в задніх канатиках.

Інший варіант ураження ПНС – це сенсорно-моторна нейропатія з поєднанням чутливих і рухових порушень, при якій може виникати запальна демієлізуюча периферична нейропатія, яка нагадує синдром Гійєна-Барре. Однак, більшість вчених вважає цю форму наслідком вторинних змін ПНС на

тлі імунодефіцитного стану. Відмінною особливістю демієлізуючих нейропатій у ВІЛ-інфікованих є наявність помірного лімфоцитарного плеоцитозу у лікворі на початку захворювання (що, ймовірно, пов'язано із наявністю асептичного менінгіту). При електрофізіологічних дослідженнях виявляють уповільнення або блок проведення імпульсу по рухових нервах, подовження або відсутність F-хвилі, ознаки денервації і ураження аксонів. У лікворі виявляють підвищений вміст білка та плеоцитоз.

Ще одна форма ураження ПНС при ВІЛ-інфекції – мононейропатія черепних або спінальних нервів, але вона частіше буває першим проявом ураження з наступним переходом у полінейропатію [47,63].

Синдром енцефаломієлополірадикулонейропатії трапляється часто, стаючи дебютом проявів ВІЛ-інфекції. У 20 % випадків він імітує клініку гострого розсіяного енцефаломієліту, розсіяного склерозу. Але неухильна прогресія процесу, відсутність ремісії або стійкої стабілізації, незважаючи на проведення адекватно призначеної терапії, не характерна для вказаних захворювань. Це має націлювати лікарів на ретельний збір анамнезу у таких пацієнтів, особливо молодого віку, з метою активного виявлення факторів підвищеного ризику ВІЛ, що є показанням до тестування на виявлення антитіл до цього збудника [71]. Найчастішими скаргами можуть бути слабкість у ногах, швидка стомлюваність їх при ході, розлади чутливості у вигляді оніміння, гіпер-, диз- і парестезій. При ураженні стовбура головного мозку до процесу залучаються бульбарні черепно-мозкові нерви (IX, X, XII), лицьовий і відвідний нерви. У міру прогресування приєднуються хиткість, скандована мова, зміна почерку, тремор у кінцівках. Часто приєднуються тазові порушення у вигляді імперативних покликів, затримки або нетримання сечі, закрепи.

Вірус імунодефіциту є безпосередньою причиною **асептичного менінгіту** або енцефаліту в 9-24 %, який, як правило, розвивається в момент сероконверсії до ВІЛ [15,38]. Деякі дослідники вважають, що гострий менінгіт або енцефаліт можна розглядати як варіант клініки гострого ретровірусного синдрому. Клінічними ознаками асептичного менінгіту є біль голови, гарячка,

менінгеальні знаки, в деяких випадках – ураження черепних нервів, сплутаність свідомості та сонливість. Може перебігати під маскою постгрипозного енцефаліту, мігреноподібного синдрому, церебрального арахноїдиту. Приблизно в половині випадків менінгіт може перебігати атипово у стерій формі, єдиними проявами якого є біль голови і плеоцитоз у лікворі, іноді менінгіт перебігає безсимптомно [97]. У більшості випадків ця патологія не вимагає спеціального лікування, крім призначення анальгетиків. У спинномозковій рідині зазвичай виявляють помірне підвищення рівня білка, лімфоцитарний плеоцитоз, підвищення індексу імуноглобулінів, іноді – олігоклональних антитіл.

В умовах сьогодення є досить даних про те, що рецептори CD4 розташовані не лише в клітинах нейроглії, але й ендотеліальні клітини судинних сплетінь оболонок мозку і епендими шлуночків на своїй поверхні несуть рецептори CD4, що може призводити до розвитку вірусіндукованого васкуліту головного і спинного мозку. Тромбоцитопенія, яка нерідко розвивається при ВІЛ-інфекції, підвищує ризик розвитку інтрацеребральних геморагій. Частота інсультів у ВІЛ-інфікованих значно вища, ніж у загальної популяції осіб того ж віку. Характерним і найбільш значущим для церебральних васкулітів є те, що клініка мозкових проявів має хвилеподібний перебіг. У більшості випадків повторні транзиторні порушення мозкового кровообігу передують інсультам. Внаслідок множинного ураження судин розвиваються повторні ішемічні інсульти з появою нових вогнищевих симптомів. Геморагічні інсульти виникають несподівано й перетігають тяжко. При ВІЛ-інфекції найчастіше розвиваються типові тяжкі стовбурові інсульти, для яких характерні симптоми ураження ядер черепних нервів, парези і плегії кінцівок у вигляді альтернуючих синдромів. Часто розвиваються крововиливи в мозочок.

Вакулярні мієлопатії (ВІЛ-мієлопатія) – головна причина ураження спинного мозку при ВІЛ-інфекції, яка може тривало імітувати мієліт, спінальну форму розсіяного склерозу, спондилогенну мієлопатію, інтрамедулярну

пухлину та ін. Критерії діагностики: повільний прогрес захворювання протягом не менше 6 міс. без гарячки, гострої енцефалопатії, відсутність ідентифікації інших збудників; розвиток на маніфестних стадіях ВІЛ-інфекції; топічно – переважне ураження бічних і задніх канатиків на рівні середніх і нижніх грудних сегментів. Основними симптомами ВІЛ-мієлопатії є прогресуюча симетрична спастична параплегія, сенситивна атаксія, тазові порушення, чутливі розлади у вигляді гіпестезії або анестезії є провідниковими завжди з верхньою межею, що відповідає рівню ураженого сегменту, за відсутності больового синдрому, симптом Лермітта. Діагностика полягає в наступному: відсутність інших причин захворювань спинного мозку при серологічних дослідженнях сироватки крові та вивченні спинномозкової рідини; затримка соматосенсорних потенціалів заднього великогомілкового нерва, що може виявлятися задовго до маніфестації захворювання; мієлінопатія (з використанням одноразових голок), виявлена при електронейроміографії; атрофія спинного мозку, найчастіше на рівні грудного відділу хребта, із залученням шийного відділу хребта або без нього.

1.4. Характеристика навантаження ВІЛ у різних тканинах і біологічних рідинах інфікованого організму

ВІЛ-інфекція сьогодні вважається хронічним керованим захворюванням. Тривалість життя людей з ВІЛ (PLWH – people living with HIV) наближена до нормальних показників за умови успішної терапії та якісного диспансерного нагляду. Вік людей, які живуть з ВІЛ, збільшився й одночасно змінилася парадигма ведення ВІЛ-інфекції з переходом від керованої імуносупресії та опортуністичними інфекціями до лікування довготривалих наслідків ВІЛ-інфекції [107].

Питання реплікації та концентрації ВІЛ у різних тканинах і біологічних рідинах організму залишаються недостатньо вивченими. Вирішенню цієї проблеми перешкоджає відсутність простих, дешевих і доступних методик кількісного визначення ВІЛ у різних тканинних зразках. У багатьох випадках

впливає і менша доступність самих біологічних рідин для дослідження. Значні утруднення викликає питання кількісного виміру вмісту вірусу в біологічних зразках, що не є рідиною, наприклад, цервікально-вагінальному вмісті, тканині мозку, оскільки ці субстрати неможливо точно дозувати, і вони не є гістологічно однорідним матеріалом, що створює перешкоди для інтерпретації й порівняння результатів.

Незважаючи на загальну закономірність – меншу концентрацію ВІЛ порівняно з кров'ю і зниження вмісту вірусу в рідинах організму на тлі успішної АРТ, є дані, що свідчать про випадки дискордантних результатів визначення вірусного навантаження у крові та інших біологічних зразках одного й того ж пацієнта.

У когортном дослідженні WINS було виявлено, що з 290 жінок з навантаженням ВІЛ у крові менше 500 копій РНК/мл 44 (15 %) демонстрували навантаження ВІЛ, що детектувалося в цервіковагінальних зразках, у тому числі в 6 (2 %) кількість вірусу перевищувала 1000 копій РНК/мл. Вищий вміст вірусу в цервікальних зразках більшою мірою корелював з прийомом нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази у складі схем терапії порівняно з інгібіторами протеази [108].

При дослідженні виділення ВІЛ з цервіковагінального секрету жінок, які приймали АРТ, з пригніченим вірусним навантаженням у крові було встановлено, що у 22 з 59 (37 %) жінок хоч би одноразово вірус виявлявся в цервіковагінальному відокремлюваному, незважаючи на супресію у крові. Зразки відбиралися щомісячно, всього у 59 жінок було проведено 582 аналізи. 6,8 % пацієнтів постійно виділяли вірус з цервіковагінальним секретом, 31 % – періодично, у 45,8 % – вірус не виявлявся [147]. Жінки залишалися потенційно небезпечними з точки зору зараження ВІЛ, незважаючи на супресію вірусу у крові.

У 2008 р. Швейцарська національна комісія з боротьби з ВІЛ на підставі наукових даних винесла резолюцію про те, що ВІЛ-інфікована людина у разі відсутності захворювань, що передаються статевим шляхом, приймає

антиретровірусні препарати і протягом останніх 6 міс. демонструє «невизначальне» вірусне навантаження, є безпечною з точки зору передачі вірусу при сексуальному контакті і, відповідно, може не застосовувати бар'єрні методи захисту. Комісія оцінила ризик передачі при вищезгаданих обставинах мінімум 1 на 100 тис. випадків, що всього в шість разів перевищує ризик отримання удару блискавки [144]. Ця заява спричинила численні бурхливі дискусії й підштовхнула до проведення нових досліджень у цій сфері, враховуючи, що дуже багато вчених не погоджувалися з такою заявою.

Через рік на Конференції з ретровірусів і опортуністичних інфекцій (CROI 2009) були представлені відразу дві доповіді, що свідчать про те, що ВІЛ може виявлятися у спермі навіть при невизначальному вірусному навантаженні у плазмі крові. Вірус виявлявся у спермі 12 з 25 (48 %) пацієнтів, незважаючи на невизначальне навантаження у крові, в тому числі у кількості більше 5 000 копій РНК/мл у 4 пацієнтів (16 %). Ізольоване виявлення ВІЛ відзначалося у зразках сперми, отриманих під час 19 візитів зі 116 (14 %). З 13 пацієнтів з пролонгованою супресією вірусу в крові (в середньому – 126 міс.), ізольована поява вірусу в спермі спостерігалася в 4 випадках (31 %) [141]. Виявлено, що зростання вірусного навантаження у спермі одного і того ж чоловіка може мати характер спорадичних сплесків [144].

В іншому дослідженні у 5 % пацієнтів виявлявся вірус у спермі, незважаючи на «невизначальне» навантаження у крові протягом останніх 6 міс. [151]. Таким чином, хоча ефективна АРТ багаторазово знижує ризик передачі ВІЛ при сексуальному контакті, немає повної гарантії безпеки навіть при тривалій супресії ВІЛ у крові.

У 2004 р. було вивчено кореляцію між зниженням вірусного навантаження у крові, спермі й секреті слизової оболонки прямої кишки у ВІЛ-інфікованих чоловіків, що практикують секс з чоловіками. Незважаючи на АРТ, рівні РНК ВІЛ у відокремлюваному секреті прямої кишки були далі вищі, ніж у крові й спермі (4,96 lg копій РНК/мл порівняно з 4,24 і 3,55 lg копій РНК/мл відповідно). Дослідники визначили, що при зниженні навантаження ВІЛ у крові на 1 lg

спостерігається зменшення навантаження в ректальному відокремлюваному і спермі тільки на 0,5 lg. Фактично при 200 копіях РНК/мл ВІЛ у крові виявлялося 1 000 копій РНК/мл у спермі і 3 980 копій РНК/мл в ректальному секреті [180].

При порівнянні зразків ректального відокремлюваного у чоловіків, що практикують секс з чоловіками, приймають і не приймають антиретровірусні препарати, було виявлено, що в цілому вірус виявлявся значно рідше на фоні АРТ. Проте виявлення РНК ВІЛ у двох групах не відрізнялося, тобто значного зниження вмісту провірусної ДНК ВІЛ у клітинах практично не спостерігалось. А в одного пацієнта була виявлена РНК ВІЛ в секреті прямої кишки, незважаючи на вірусне навантаження в крові менше 50 копій РНК/мл [208].

Вивчали й інші біологічні рідини, зокрема пов'язані з небезпекою зараження дитини від ВІЛ-інфікованої матері: навколоплідні води і грудне молоко.

Аналіз концентрації ВІЛ у навколоплідних водах значно ускладнений і в науковій літературі є мало повідомлень про такі дослідження. Проте, присутність ВІЛ в амніотичній рідині вивчається з 1987 р. [226,241,267]. Вірус був виявлений лише одного дня [226] у зразку, отриманому при амніоцентезі, і методологією дослідження не була виключена контамінація зразка материнською кров'ю.

Інфікування дітей при грудному вигодовуванні доведене багатьма дослідженнями. Високе вірусне навантаження у крові й молоці ВІЛ-інфікованої матері пов'язане з підвищеним ризиком передачі вірусу дитині при грудному вигодовуванні. Рівень ВІЛ у грудному молоці корелював з навантаженням у крові та був асоційований з ризиком передачі вірусу при грудному вигодовуванні [269,275]. Ризик передачі ВІЛ дитині збільшувався п'ятиразово, якщо вірус виявлявся у грудному молоці [265]. Запальні захворювання молочної залози пов'язані із зростанням вірусного навантаження у молоці ураженої залози, але повертаються до початкового рівня після одужання [191, 206]. Кількість вірусу в грудному молоці корелює з навантаженням у крові, а у

матерів ВІЛ-інфікованих дітей вірус в грудному молоці виявлявся частіше і в більшій кількості, ніж у матерів здорових дітей [275].

Ризик автономної реплікації вірусу в окремих тканинах організму може бути пов'язаний з недостатнім проникненням антиретровірусних препаратів у різні відділи організму. Наприклад, великий розмір молекули енфувіртиду не дозволяє йому проникати крізь гематоенцефалічний і гематотестикулярний бар'єри [207]. Концентрація одного з нуклеозидних інгібіторів, ефавірензу, складає в лікворі тільки 0,5 % порівняно з плазмою крові, хоча й досягає необхідного рівня IC50 [237]. Концентрації лопінавіру, ампренавіру, саквінавіру та ефавірензу не досягають ефективного терапевтичного рівня в сім'яній рідині [135,172,193,234].

Вивчаючи патогенез ураження нервової системи на тлі ВІЛ-інфекції стало відомо, що безпосередній її вплив полягає в цитопатогенній дії, спрямованій на CD4⁺-клітини нервової системи: Т-хелпери, клітини нейроглії, макрофаги нервової системи, клітини ендотелію судин головного та спинного мозку. На ранніх стадіях ВІЛ-інфекції відбувається активна реплікація вірусу в лімфоїдній тканині та мікроглії, тому припускається наявність ВІЛ у лікворі вже на ранніх стадіях після інфікування [186,213]. Вірусне навантаження ліквору та плазми крові не завжди корелює: у деяких хворих вірусне навантаження СМР набагато перевищує його у плазмі та навпаки [188]. Різниця між рівнем ВІЛ у сироватці та СМР може відображати формування двох незалежних резервуарів реплікації ВІЛ в організмі людини. Майже у всіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів, у яких є клінічні симптоми ураження центральної нервової системи, виявляється реплікація вірусу в лікворі. У частини хворих може спостерігатися реплікація ВІЛ у СМР за відсутності морфологічних і лабораторних змін складу ліквора, що може відображати вплив ВІЛ на головний мозок у вигляді функціональних порушень ЦНС [188]. Деякі автори відзначають розвиток нейрокогнітивних порушень у пацієнтів, які перебувають на АРТ з пригніченим вірусним навантаженням у крові, проте присутністю його у СМР [167]. В іншій частині пацієнтів, зі стабільними показниками CD4⁺

і невизначальним ВН у плазмі та СМР, нейрокогнітивні розлади однаково прогресують [199].

Враховуючи зазначене, факти невідповідності рівнів концентрації вірусу в різних тканинах організму пацієнта, який отримує АРТ, уявляються досить закономірними. На тлі недостатньої прихильності до терапії, або вибіркової прихильності до препаратів, ризик автономної активної реплікації ВІЛ у різних ділянках організму зростає. Ці особливості найбільш характерні для тканин, що мають бар'єр для вільного переміщення лікарських речовин з крові, таких як ЦНС (гематоенцефалічний бар'єр) і генітальний тракт (гематотестикулярний бар'єр). Таким чином, можливе формування умов для вибіркової реплікації й селекції стійких варіантів ВІЛ у тканинах, де концентрації препаратів знижені. Такі резервуари стають джерелом генетично різних варіантів вірусу і прогресування захворювання, незважаючи на уявну ефективність схеми терапії, і сприяють мікроеволюції вірусу шляхом збільшення опірності імунній системі та антиретровірусним препаратам [109,146,189,223].

1.5. Вірусологічні дослідження спинномозкової рідини

Вивчення геному вірусів, локалізованих в тканинах ЦНС, показує різні результати. Філогенетичний аналіз нуклеотидних послідовностей геному ВІЛ, отриманих від пацієнтів з тяжкими нейрокогнітивними розладами, часто демонструє кластеризацію вірусів, циркулюючих у СМР [222,236,248]. При дослідженні хворих без ознак нейрокогнітивної дисфункції різні наукові групи отримали різні результати: в окремих хворих є ознаки компартменталізації (просторового роз'єднання за допомогою біомембран ферментів і субстратів у клітині або внаслідок метаболічних процесів, які взаємно несумісні), в інших – немає [114,216]. Гістогематичні бар'єри утруднюють взаємопроникнення вірусів з крові в тканини і назад, проте компартменталізація не приводить до повної ізоляції вірусних субпопуляцій. Ці генетичні варіанти вірусів залишаються частиною загальної популяції ВІЛ в інфікованому організмі, і наукові дані підтверджують обмін вірусами між кров'ю та іншими тканинами

[175].

Велика кількість досліджень включала визначення кількості ВІЛ у СМР. У дослідженні Ph. Chan при використанні ультрачутливого методу визначення вірусного навантаження (нижній ліміт визначення 2 копії/мл) було встановлено, що пацієнти з повною супресією ВІЛ у крові та наявністю ВІЛ у СМР (діапазон 2-50 копій/мл) демонстрували при психологічному тестуванні гірші результати, ніж ті, у кого вірус і в крові, і в лікворі був повністю пригнічений [220].

A. Canestri з колегами вивчали групу з 11 пацієнтів, які стабільно отримували АРТ протягом 13 міс., але, незважаючи на це, продемонстрували нові ознаки погіршення стану ЦНС [180]. Вірусне навантаження у крові було в усіх менше 500 копій РНК/мл, а в лікворі – вище, досягаючи різниці в 1 lg. Для оптимізації схеми терапії були також визначені медикаментозна стійкість вірусу у СМР і рівні антиретровірусних препаратів (АРВП) у лікворі. Після модифікації схеми терапії з урахуванням виявленої стійкості ВІЛ у зразках СМР кількість вірусу знизилася до невизначального рівня в лікворі, що привело до клінічного поліпшення.

У дослідженні CHARTER S. Letendre і співавтори зіставили результати визначення вірусного навантаження у крові і СМР у 1221 пацієнта. Присутність вірусу у СМР перебувала у зворотному взаємозв'язку з фактом лікування антиретровірусними препаратами. Серед нелікованих пацієнтів високе вірусне навантаження у СМР було асоційоване з високою концентрацією ВІЛ у крові, низьким рівнем CD4⁺-клітин, нижчим падінням CD4⁺-лімфоцитів в анамнезі та старшим віком. На тлі терапії до цих факторів додавалися коротка тривалість лікування, низька прихильність і низький коефіцієнт проникаючої здатності препаратів [242].

Результати вивчення кореляційних стосунків між кількістю ВІЛ у СМР і плазмі крові розрізняються: одні дослідники виявляють взаємозв'язок [238], інші не знаходять статистично значущого зв'язку між цими показниками [166,231].

При вивченні кількості ВІЛ у лікворі пацієнтів з нейрокогнітивними

розладами більшість дослідників виявляла вищий рівень вірусного навантаження порівняно з хворими без симптомів порушення функцій ЦНС [243,273]. За даними В. В. Gelman і співавторів, серед пацієнтів з нейрокогнітивними розладами навантаження ВІЛ у СМР було вище на 2,48 lg копій/мл, ніж у хворих без нейрокогнітивної дисфункції [270]. Проте, при вивченні іншою групою дослідників рівня навантаження ВІЛ у крові та СМР як предикторів розвитку ВІЛ-асоційованої деменції, взаємозв'язків виявлено не було [224].

Нейрокогнітивні розлади пацієнтів у багатьох дослідженнях були статистично асоційовані з нижчим падінням кількості CD4⁺-клітин, що коли-небудь спостерігалось у пацієнтів, навантаженням ВІЛ у крові, використанням АРТ. В цілому, ознаки ураження ЦНС відзначалися рідше у тих, хто мав вірусне навантаження в крові менше 50 копій РНК/мл і чий рівень CD4⁺-клітин ніколи не опускався нижче 200 клітин/мл [155,266]. Іншими словами, раннє призначення АРТ оберігає мозок від руйнівної дії ВІЛ-інфекції.

1.6. Вплив антиретровірусної терапії на глибину ВІЛ-асоційованого ураження центральної нервової системи

Призначення антиретровірусної терапії знижує вірусне навантаження не лише в крові, але й у лікворі [103]. Проте на penetрацію медикаментів у ЦНС крізь гематоенцефалічний бар'єр впливає безліч факторів. Використовувані лікарські препарати мають різну проникаючу здатність у тканини й органи. Ряд дослідників висловлює думку, що необхідно підбирати схеми терапії з добрим проникненням крізь гематоенцефалічний бар'єр для забезпечення достатньої концентрації препаратів і припинення вірусної реплікації в клітинах ЦНС [218]. На проникнення лікарських препаратів у нервову тканину впливають наступні фактори:

- ступінь зв'язування препарату з білками – речовини, що мають високу здатність зв'язування з білками плазми, гірше проходять крізь ГЕБ. З цієї точки зору ступінь penetрації у нунуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази

(НеНІЗТ) та інгібіторів протеази (ІП) приблизно однаковий і нижчий, ніж у нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ), які меншою мірою зв'язуються з білками плазми крові;

- ліпофільність – чим вища жиророзчинність, тим краще препарат проникає крізь ГЕБ: ІП та ННІЗТ проникають краще, ніж НІЗТ, оскільки володіють більшою ліпофільністю;

- розмір молекул препарату (молекулярна вага) – чим вища, тим гірше препарат проникає в ЦНС. Найменші молекули у НІЗТ і вони проникають краще, ніж НеНІЗТ, а ті, у свою чергу, краще, ніж ІП. Інгібітор інтегрази (ІІ) енфувіртид, що має високу молекулярну вагу, погано проникає крізь ГЕБ;

- спорідненість до активних транспортних мембранних систем ГЕБ. Аніонні та катіонні транспортери (organic anion transporter – ОАТ, organic cation transporter – ОСТ, organic anion transporter polypeptide – ОАТР) знижують концентрацію в ЦНС НІЗТ шляхом активного виведення препаратів у кровоносне русло. Наприклад, Р-глікопротеїн перешкоджає накопиченню в клітинах ЦНС ІІ маравіроку, ралтегравіру [53,225]. У 2006 р. групою американських учених на чолі з S. Letendre була зроблена перша спроба визначити порівняльні числові коефіцієнти проникнення різних антиретровірусних препаратів у ЦНС (CPE – CNS Penetration Effectiveness) [233]. Дослідники опиралися у своєму аналізі на результати зіставлення вірусного навантаження у СМР на тлі прийому різних препаратів і коефіцієнта проникнення (CPE) цих препаратів. Антиретровірусні препарати були розділені на 3 групи з коефіцієнтами проникнення 0,5, 1 і 1,5, ґрунтуючись на даних різних наукових досліджень. Категоризація була вироблена з урахуванням хімічних особливостей препаратів, їх концентрації в лікворі, ефективності зниження вірусного навантаження у СМР і поліпшення неврологічних функцій на тлі прийому препарату. У 2010 р. ця класифікація була вдосконалена тією ж групою фахівців, опираючись на ці дослідження CHARTER, в якому було проаналізовано близько 1600 пацієнтів [223]. Препарати розділили на 4 групи, величина коефіцієнта пенетрації (CPE) відповідала номеру групи,

збільшуючись послідовно від 1-ї до 4-ї групи [212]. Для оцінки терапії на основі цієї класифікації застосовують суму коефіцієнтів проникнення препаратів, що входять у схему. Проаналізувавши навантаження ВІЛ у лікворі 615 пацієнтів, група дослідників дійшла висновку, що вищий коефіцієнт проникнення статистично значущо пов'язаний з нижчим вірусним навантаженням у СМР. Сумарний коефіцієнт пенетрації препаратів схеми вище 7 був статистично асоційований з дуже малою кількістю пацієнтів, в яких кількість вірусу у СМР була більше 2 копій РНК/мл [246].

L. A. Cysique і колеги спостерігали взаємозв'язок між високим коефіцієнтом проникнення антиретровірусної схеми терапії і низьким рівнем вірусного навантаження у СМР і кращим проходженням нейропсихологічних тестів у 37 пацієнтів [250]. Проте зниження вірусного навантаження у СМР не має прямого взаємозв'язку зі зменшенням ознак ураження ЦНС. Порушення функцій ЦНС настає не лише у зв'язку з прямою патогенною дією вірусу, але й у результаті імунної активації, супутніх захворювань, токсичної дії лікарських препаратів. Дані дослідників, які вивчали взаємозв'язок коефіцієнта пенетрації препаратів у ЦНС і результатів нейропсихологічного тестування, розходяться. Наприклад, M. Smurzynski зі співавторами проаналізували в рандомізованому пролонгованому дослідженні ALLRT 2636 пацієнтів (10413 візити) і виявили позитивну кореляцію між коефіцієнтом пенетрації і кращим проходженням психологічних тестів, якщо пацієнти приймали більше 3 препаратів у схемі. Проте при схемі терапії, що містить 3 і менше препаратів, статистично значущої кореляції не виявлялося [132]. V. Tozzi і співавтори, протестувавши 185 пацієнтів до і після призначення АРТ, встановили, що особи, які отримували схему терапії з вищим коефіцієнтом проникнення, проходили нейропсихологічні тести з кращим результатом [110].

Іншими дослідниками був встановлений зв'язок між кращим виживанням перинатально інфікованих дітей з діагнозом ВІЛ-енцефалопатії та коефіцієнтом проникнення препаратів у ЦНС [211]. Подібний зв'язок між рівнем смертності та коефіцієнтом проникнення препаратів у дорослих був виявлений ще й іншою

групою дослідників: коефіцієнт пенетрації рівний або менше 4 був незалежно асоційований з підвищеним ризиком смерті [256].

Дослідники з Канади вивчали взаємозв'язок нейрокогнітивних функцій і коефіцієнта проникнення антиретровірусних препаратів у канадській когорті ВІЛ-інфікованих пацієнтів (545 осіб) [254]. В аналіз були включені обидва варіанти коефіцієнтів – 2006 і 2010 років. У цілому, зв'язку між кращим проникненням АРВП крізь ГЕБ і кращим проходженням нейропсихологічних тестів встановлено не було. Дослідження були продовжені в 2011-2012 рр., і на 19-й Конференції з ретровірусів і опортуністичних інфекцій канадські дослідники представили отримані результати: висновок про існування зв'язку між поліпшенням окремих когнітивних функцій і коефіцієнтом пенетрації, відносно інших функцій нервової системи (рухові функції) зв'язок був навіть негативним і спостерігалася невідповідність між результатами, що оцінюються за шкалами 2006 і 2010 років [222].

Британські дослідники вивчали взаємозв'язок між коефіцієнтом проникнення препаратів у ЦНС і вірогідністю розвитку опортуністичних захворювань ЦНС. Стійкому статистичному зв'язку між цими подіями встановлено не було [100,239].

А. Eden і колеги не виявили статистичного зв'язку між коефіцієнтом пенетрації і супресією вірусу в лікворі, як і з рівнем неоптерину [249]. З 69 пацієнтів, асимптомних з точки зору ураження ЦНС і з невизначальним вірусним навантаженням у крові, у 7 (10 %) вірус визначався у СМР в кількості 121 (54-213) копії РНК/мл, і залежності між коефіцієнтом пенетрації та величиною вірусного навантаження у СМР або рівнем інтратекальної імунної активації не спостерігалася. Таким чином, проблема впливу проникаючої здатності препаратів на поліпшення нейрокогнітивних функцій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів вимагає подальшого вивчення.

Динаміка і період досягнення супресії ВІЛ на фоні АРТ у лікворі може відрізнятися від показників, характерних для крові. У дослідженні D. Naas із співавторами спостерігалася повільніша динаміка падіння вірусного

навантаження на тлі терапії в СМР, ніж у крові [250].

Вивчення генетичних відмінностей між субпопуляціями ВІЛ у крові і СМР на фоні АРТ і в нелікованих пацієнтів з діагнозом „ВІЛ-енцефаліт” показало, що високий ступінь генетичних відмінностей спостерігався тільки у групі хворих з низьким рівнем пенетрації препаратів і автономною реплікацією ВІЛ у СМР на тлі супресії в крові [255].

Спроби вгамувати триваючу інтратекальну запальну реакцію у пацієнтів з тривалою супресією вірусу (в середньому 6,5 років) у крові (в середньому 4,8 копії РНК/мл) і в СМР (в середньому менше 2 копій РНК/мл), але з підвищеними рівнями неоптерину, β 2-мікроглобуліну, індексу IgG у лікворі шляхом інтенсифікації схеми терапії за допомогою високопроникних антиретровірусних препаратів не приводять до успіху [113]. Таким чином, високопроникні схеми АРТ не можуть зупинити постійну залишкову реплікацію вірусу на низькому рівні, а також хронічний запальний процес у ЦНС.

Більшість дослідників сходиться на думці, що триваюча реплікація вірусу в ЦНС на фоні АРТ – ознака недостатньої ефективності схеми терапії і фактор ризику з точки зору селекції фармакорезистентного варіанту вірусу. У науковій літературі трапляються дані, які демонструють випадки різного профілю медикаментозної стійкості в популяціях вірусу, отриманих від одного й того ж хворого з крові і СМР [253,263] і в різних відділах головного мозку за даними аутопсії [259]. У деяких випадках спостерігаються ознаки погіршення неврологічних функцій на тлі посилення реплікації ВІЛ у ЦНС, у тому числі через формування фармакорезистентності ВІЛ у цьому органі [223].

Таким чином, вимагають додаткових досліджень клініко-лабораторні аспекти ураження нервової системи при ВІЛ-інфекції. Клінічна інформативність вірусологічних досліджень СМР для оцінки ступеня тяжкості ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС досі не доведена. У світі немає зареєстрованих тест-систем для оцінки навантаження ВІЛ у лікворі, й ці методи діагностики не застосовуються у клінічній практиці.

Вказане коло питань і зумовило необхідність проведення цього дисертаційного дослідження.

Резюме

ВІЛ-обумовлені ураження нервової системи – практично неминучі супутники ВІЛ-інфекції. У 45 % пацієнтів неврологічні симптоми є її ініціальними проявами. Оскільки ВІЛ уражає передусім людей в молодому і зрілому віці, то порушення нейрокогнітивних функцій створює труднощі у здобутті освіти, продуктивній трудовій діяльності й особистому житті людей з позитивним ВІЛ-статусом.

Найчастіше фіксуються ураження периферичної нервової системи різноманітного ступеня. Ураження нервової системи можуть спостерігатися на будь-якій стадії ВІЛ-інфекції: в субклінічній фазі – у 20 % хворих, в стадії розгорнутої клінічної картини хвороби – у 40-50 %, в пізніших стадіях – у 30-90 %. Дебют з неврологічних порушень трапляється у 10-15 % випадків і включає асептичний менінгіт, периферичну нейропатію (неврит лицьового нерва, синдром Гійєна-Барре), а також когнітивні порушення і психози.

Питання патогенезу ураження нервової системи у ВІЛ-інфікованих, взаємодії на клітинному рівні складні й досі недостатньо вивчені. Етіологічними факторами ВІЛ-асоційованого ураження нервової системи є безпосередній вплив вірусу на неї, опортуністичні інфекції, пухлини, цереброваскулярна патологія, токсичний вплив антиретровірусних препаратів.

Шляхи подолання гематоенцефалічного бар'єру ВІЛом вивчені не повністю й залишаються предметом дискусій. Припускають його проникнення усередині інфікованих клітин, ендоцитоз вірусу ендотеліоцитами, просякання крізь міжклітинні щілини ендотелію судин мозку, транспортування з ліквору крізь епендиму, за ходом черепних нервів та ін. Проникненню вірусу в мозок може передувати пошкодження ендотелію і руйнування непроникного для вірусу ГЕБ за допомогою циркулюючих у крові токсичних для ендотелію продуктів. Після цього починається реплікація ВІЛ у клітинах ЦНС, що

призводить до ще більшого накопичення токсичних компонентів вірусу і біологічно активних молекул у результаті місцевої імунної активації.

Ураження ЦНС не обмежується тільки продуктивним інфікуванням чутливих до ВІЛ клітин. Основними клітинами, що відповідають за виконання функцій мозку, є нейрони, але вони не можуть бути безпосередньо інфіковані вірусом через відсутність на їх поверхні CD4-рецепторів. Таким чином, на перший план виступає порушення функцій нейронів у результаті опосередкованого механізму: нейротоксичної дії білків вірусу (gp120, Tat) і продуктів, що синтезуються у процесі імунної активації клітин (TNF- α , інтерлейкіни, глутамат, хінолева кислота) на самі нейрони і клітини, що забезпечують життєдіяльність нейронів. Та неврологічні ускладнення ВІЛ-інфекції можуть бути викликані не тільки самим ретровірусом, але й дисфункцією імунної системи. Мова йде не тільки про відомі опортуністичні інфекції, що уражають головний мозок, а й про комплексну СНІД-деменцію, спричинену самим ВІЛ, і про ураження периферичної нервової системи, зокрема генералізовану нейропатію.

Питання реплікації та концентрації ВІЛ у різних тканинах і біологічних рідинах організму також залишаються недостатньо вивченими. Так, вірусне навантаження ліквору та плазми крові не завжди корелює: у деяких хворих вірусне навантаження СМР набагато перевищує його у плазмі та навпаки. Тому можливе формування умов для вибіркової реплікації й селекції стійких до АРВП варіантів ВІЛ у тканинах, де концентрації препаратів знижені. Такі резервуари стають джерелом генетично різних варіантів вірусу і прогресування захворювання, незважаючи на уявну ефективність схеми терапії, і сприяють мікроеволюції вірусу шляхом збільшення опірності імунній системі та антиретровірусним препаратам.

Симптоматика ураження нервової системи проявляється в різних випадках по-різному: переважним залученням у процес речовини головного мозку; спинного мозку; оболонки; периферичних відділів нервової системи. Спектр порушень широкий і не є специфічним тільки для ВІЛ-інфекції. Реєструють

порушення когнітивних функцій (пам'ять, інтелект, навчана), розлади свідомості та уваги, емоційні й поведінкові розлади аж до важкого ураження ЦНС – ВІЛ-асоційованої деменції. Можуть виявлятися симптоми ураження периферичної нервової системи. Неврологічні прояви СНІДу поділяються на первинні та вторинні. Первинні пов'язані з прямою шкідливою дією вірусу, автоімунними процесами, нейротоксичною дією антиретровірусної терапії, а вторинні – зумовлені прогресуючим імунним дефектом і приєднанням опортуністичних інфекцій. Первинні ураження поділяють на ранні: СНІД-деменція (ВІЛ-асоційована енцефалопатія з наступною деменцією, або СНІД-дементний комплекс); гострий ранній ВІЛ-енцефаліт; менінгіт або менінгоенцефаліт; васкулярний нейроСНІД; та пізні: мієлопатії вакуолярні на кшталт висхідного або поперечного мієліту; ураження периферичної нервової системи у вигляді симетричної сенсорної дистальної полінейропатії, хронічної запальної демієлінізуючої полінейропатії, гострої запальної демієлінізуючої полінейропатії за типом синдрому Гійєна-Барре, енцефаломієлополінейропатії, БАС-подібний синдром. Нині всі ВІЛ-обумовлені ураження ЦНС об'єднують під загальною назвою «ВІЛ-асоційовані нейрокогнітивні розлади».

Раннє призначення протівірусної терапії є стримуючим чинником для патогенного впливу ВІЛ на функції ЦНС. Та для оптимізації схеми терапії доцільно визначати медикаментозну стійкість вірусу у СМР і вірусне навантаження у лікворі. Та результати вивчення кореляційних стосунків між кількістю ВІЛ у СМР і плазмі крові розрізняються: одні дослідники виявляють взаємозв'язок, інші не знаходять статистично значущого зв'язку між цими показниками. Та очевидно, що необхідно підбирати схеми АРТ з добрим проникненням крізь ГЕБ для забезпечення достатньої концентрації препаратів і припинення вірусної реплікації в клітинах ЦНС.

Таким чином, вимагають додаткових досліджень клініко-лабораторні аспекти ураження нервової системи при ВІЛ-інфекції. Клінічна інформативність вірусологічних досліджень СМР для оцінки ступеня тяжкості ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС досі не доведена. У світі немає

зареєстрованих тест-систем для оцінки навантаження ВІЛ у лікворі, й ці методи діагностики не застосовуються у клінічній практиці.

За даними матеріалами опубліковано наукові праці автора [283, 288].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали дослідження

Відбір ВІЛ-інфікованих хворих у дослідження здійснювали методом спонтанної вибірки серед пацієнтів, які звернулися у Чернівецький обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом. Дослідження здійснювали в період з 2019 по 2022 р. на базі зазначеного центру.

Усі хворі обстежені відповідно до наказу МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. «Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» [55].

З метою вивчення пограничних нервово-психічних розладів у ВІЛ-інфікованих на першому етапі роботи дослідили 129 пацієнтів, які сформували основну групу й групу порівняння. Критеріями відбору пацієнтів в основну групу була наявність ВІЛ-інфекції у I клінічній стадії недуги і пограничної психічної патології, віковий інтервал від 18 до 60 років, відсутність психотичних розладів і деменції, пов'язаних з ВІЛ або іншими причинами. У групу порівняння були відібрані пацієнти, в яких первинне скринінгове обстеження на ВІЛ-інфекцію (імунохімічний аналіз, ІФА) виявилось позитивним, однак подальше дослідження не підтвердило наявності антитіл до ВІЛ (несправжньо-позитивний скринінговий тест).

В основній групі було обстежено 86 пацієнтів (67,4 % чоловіків, 32,6 % жінок), у групі порівняння – 43 особи (69,8 % чоловіків, 30,2 % жінок). Середній вік основної групи становив $(32,6 \pm 6,8)$ року, групи порівняння – $(30,8 \pm 7,5)$ року. Статевий і віковий склад досліджуваних груп статистично не відрізнявся ($P > 0,05$, табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Загальна характеристика людей, які взяли участь у першому етапі дослідження (=129)

Показник	Група
----------	-------

		основна (ВІЛ-інфіковані, =86)	порівняння („здорові”, =43)
Вік, роки (M±m)		32,6±6,8	30,8±7,5
Стать	чоловіки	58 (67,4 %)	30 (69,8 %)
	жінки	28 (32,6 %)	13 (30,2 %)
Середня тривалість захворювання (діапазон, роки)		3,2 (0,5-6,0)	-

Як основні дослідницькі методи використовували: клініко-психопатологічний (оцінка психопатологічних симптомів, станів і синдромів після отримання пацієнтом інформації про серопозитивність до ВІЛ і протягом наступних двох років); клінічний (оцінка соматичного статусу); параклінічний (лабораторно-інструментальний); психологічний (проведення психометричних досліджень); клініко-катамнестичний (ретроспективний аналіз медичної документації) і статистичний.

На другому етапі роботи, спрямованої на виявлення порушень когнітивних функцій під впливом ВІЛ-інфекції, основним лімітуючим фактором була згода пацієнта на проведення спинномозкової пункції. Критеріями виключення були вік менше 18 років і старше 60 років, черепномозкові травми і психічні розлади до інфікування ВІЛом, ознаки органічного захворювання ЦНС, теперішня залежність від психоактивних речовин, гострі соматичні захворювання, вагітність.

Діагностику (у т.ч. спинномозкову пункцію), лікування, отримання інформованої згоди і включення пацієнтів у дослідження ми здійснювали самостійно. Клінічну діагностику симптомів ураження ЦНС виконував лікар-невролог. При діагностиці нейрокогнітивних розладів враховували результати психологічного тестування пацієнтів із застосуванням вже згаданих тестів.

На цьому етапі роботи в дослідженні взяли участь 116 осіб (табл. 2.2), з них 4 хворих обстежувалися в динаміці дворазово, 2 пацієнти – триразово. У 45 пацієнтів (38,8 %) були виявлені клінічні ознаки ВІЛ-асоційованого ураження

ЦНС (енцефаліт, менінгоенцефаліт, енцефалопатія, судомний синдром, мозочкова атаксія, дистальна сенсорна полінейропатія, помірне зниження нейрокогнітивних функцій при психологічному тестуванні та ін.).

Таблиця 2.2 – Загальна характеристика ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які взяли участь у другому етапі дослідження (=116)

Показник		Значення
Середній вік (роки)		34,5 (18-60)
Середня тривалість захворювання (роки)		6,3 (0,5-15)
Число пацієнтів з клінічними ознаками ураження ЦНС		45 (38,8 %)
Стать	Чоловіки	73 (62,9 %)
	Жінки	43 (37,1 %)
Гіпотетичний шлях інфікування	Статевий	66 (56,9 %)
	ін'єкційний	41 (35,3 %)
	не встановлений	9 (7,8 %)
Клінічна стадія ВІЛ-інфекції	I	5 (4,3 %)
	II	3 (2,6 %)
	III	12 (10,3 %)
	IV	96 (82,8 %)
Досвід прийому АРВП	Ніколи раніше не приймали	87 (75,0 %)
	Приймали раніше	11 (9,5 %)
	Розпочали прийом (до 6 міс.)	11 (9,5 %)
	Тривало отримують АРВП (більше 6 міс.)	7 (6,0 %)

Середній вік усіх хворих становив (34,5±7,4) року (діапазон від 18 до 60 років). Розподіл обстежених пацієнтів за віком (відповідно до міжнародної класифікації віку ВООЗ) і статтю представлено на рисунку 2.1. Серед хворих було 73 (62,9 %) чоловіки і 43 (37,1 %) жінки. У дослідження переважно були включені хворі молодого віку (25-44 роки). Їх загальна частка серед чоловіків склала 86,3 %, а серед жінок – 76,7 %. Серед жінок було трохи більше хворих

до 24 років (9,3 % порівняно з 5,5 % серед чоловіків) і пацієнтів 45-60 років (14,0 % порівняно з 8,2 % серед чоловіків).

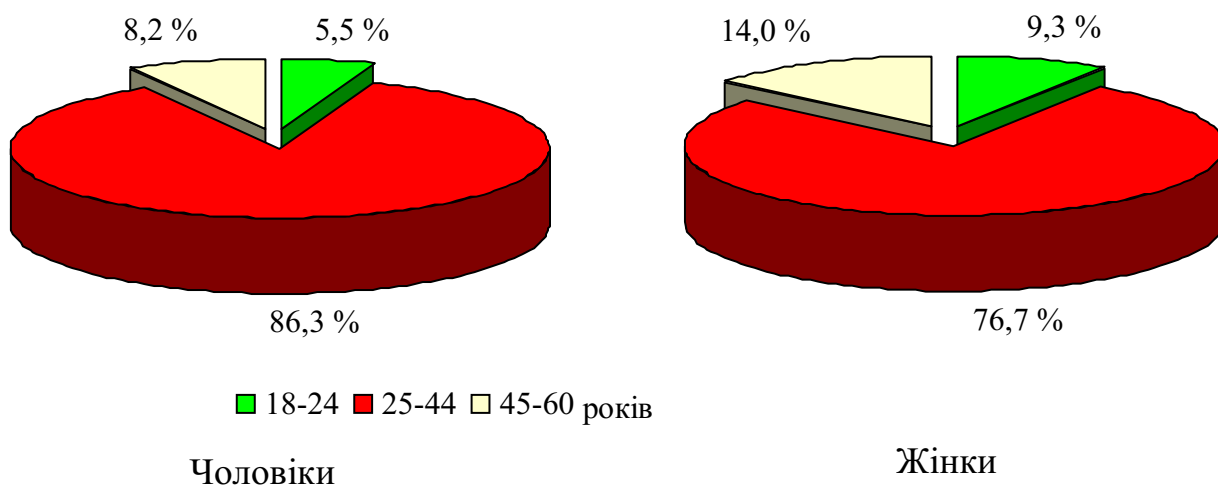


Рис. 2.1. Розподіл обстежених хворих за віком і статтю.

Час інфікування встановлювали ретроспективно на підставі даних історії хвороби, результатів епідеміологічного розслідування і дати отримання позитивного результату імуноферментного аналізу та/або імунного блоту. Ймовірний час інфікування у більшості пацієнтів можна оцінювати тільки орієнтовно.

Аналіз основних сучасних шляхів інфікування ВІЛ показав, що у Чернівецькій області простежуються закономірності, притаманні для усієї держави, а саме частка ін'єкційного шляху інфікування в останні роки значно знижується (з 59,3 % у 2006 році до 28,8 % у 2019 році), а статевого – суттєво зростає (відповідно з 26,7 до 71,2 %).

У таблиці 2.3 наведено розподіл обстежених хворих залежно від статі, віку та гіпотетичного шляху інфікування. В усіх вікових групах чоловіків статевий шлях інфікування був основним: у молодшій (18-24 роки) – 2,7 %, в середній (25-44 роки) – 53,4 %, у старшій (45-60 років) – 6,8 %. Важливо, що споживачами ін'єкційних наркотиків найчастіше були чоловіки віком 25-44 роки – 32,9 %.

У жінок, незалежно від їх віку, також переважав гіпотетично статевий

шлях інфікування, який у цілому був зафіксований у 81,4 % осіб.

Таблиця 2.3 – Розподіл хворих за статтю і віком залежно від шляху інфікування ВІЛ

Вікова група	Чоловіки					Жінки				
	Всього	СІН	%	Ста-тевий	%	Всього	СІН	%	Ста-тевий	%
18-24 роки	4	2	2,7	2	2,7	4	0	0,0	4	9,3
25-44 роки	63	24	32,9	39	53,4	33	7	16,3	26	60,5
45-60 років	6	1	1,4	5	6,8	6	1	2,3	5	11,6
Всього	73	27	37,0	46	63,0	43	8	18,6	35	81,4

Тривалість захворювання варіювала від 6 міс. у пацієнтів з діагностованою I клінічною стадією ВІЛ-інфекції до 15 років у хворих з IV клінічною стадією недуги.

Діагноз ВІЛ-інфекції встановлювали відповідно до класифікації ВООЗ 2006 р. [55]. При встановленні діагнозу брали до уваги клініко-епідеміологічні дані та результати лабораторних методів дослідження: серологічного та імунологічного (у т.ч. визначення вмісту CD4⁺-лімфоцитів). Рівень CD4⁺ Т-лімфоцитів досліджували після зникнення симптомів супутнього гострого інфекційного захворювання (не менше, як через 4 тижні).

Серед пацієнтів, які були включені в дослідження, I клінічна стадія ВІЛ-інфекції виявлена у 5 (4,3 %) осіб, II – у 3 (2,6 %), III – у 12 (10,3 %) і IV клінічна стадія – у 96 (82,8 %) хворих.

87 (75,0 %) хворих до включення в дослідження не отримували АРТ.

Таким чином у більшості осіб (82,8 %) мала місце IV клінічна стадія ВІЛ-інфекції з наявністю опортуністичних інфекцій та уражень, характерних для

пацієнтів з тяжкою імуносупресією.

Основні характеристики пацієнтів залежно від шляху передачі ВІЛ наведені в таблиці 2.4. Між обстеженими особами, які були поділені залежно від шляху інфікування, виявили ряд відмінностей. Попри те, що, як вже мовилося раніше, і в чоловіків, і в жінок превалював статевий шлях передачі ВІЛ, жінки усе ж достовірно частіше інфікувалися саме у такий спосіб – (81,4±5,9) проти (63,0±5,7) % у чоловіків (P<0,05).

Таблиця 2.4 – Характеристика хворих залежно від шляху інфікування ВІЛ

Ознака		Шлях передачі				P
		ін'єкційний, n=35		статевий, n=81		
		Абс. число	M%±m%	Абс. число	M%±m%	
Стать	чол.	27	37,0±5,7	46	63,0±5,7	<0,01
	жін.	8	18,6±5,9	35	81,4±5,9	<0,001
Стадія ВІЛ- інфекції	I	1	-	4	-	-
	II	0	0,0±0,0	3	-	-
	III	4	33,3±13,6	8	66,7±13,6	>0,05
	IV	30	31,3±4,7	66	68,7±4,7	<0,001

Через недостатню кількість пацієнтів у I і II клінічних стадіях ВІЛ-інфекції ми не змогли статистично оцінити відмінність між порівнюваними групами. Водночас при IV клінічній стадії недуги простежувалася вже відзначена раніше особливість – домінування статевого шляху передачі ВІЛ над гіпотетичним ін'єкційним було статистично вагомим – (68,7±4,7) проти (31,3±4,7) % (P<0,001).

Детальний аналіз розподілу клінічних стадій на момент встановлення діагнозу виявив, що в осіб, які інфікувалися статевим шляхом, I клінічну стадію ВІЛ-інфекції діагностували в 4 рази, III – в 2 рази, а IV – в 2,2 разу частіше, ніж

у групі хворих, які в теперішній час належать до СН, або споживали ін'єкційні наркотики в минулому.

В усіх 5 хворих на ВІЛ-інфекцію у I клінічній стадії недуга перебігала зазвичай безсимптомно. У кожного з них єдиним клінічним проявом захворювання була «персистуюча генералізована лімфаденопатія» (ПГЛ), що характеризується збільшенням задньошийних, потиличних і пахвових лімфатичних вузлів. Типовим було їх симетричне двобічне збільшення, від 1,0 до 2,0-3,0 см у діаметрі. Вони були еластичні, безболючі, не злучені з навколишніми тканинами і шкіра над ними не була змінена. З анамнезу захворювання 4 пацієнтів було відомо, що лімфаденопатія тривала понад 3 місяці.

У 2 з 5 пацієнтів спостерігались клінічні прояви грипоподібного синдрому. Захворювання починалося гостро, з підвищення температури тіла до 38 °С. Одночасно з'являвся біль у м'язах, горлі, пітливість. При цьому у них виявляли гепатолієнальний синдром і дрібноточкову висипку на тілі. Катаральні явища були виражені не чітко.

Усі 3 хворих з II клінічною стадією ВІЛ-інфекції скаржились на слабкість, розбитість, адинамію. У них розвивалися неспецифічні зміни з боку центральної нервової системи, що проявлялися болем голови, запамороченням, порушенням сну, емоційною лабільністю. Крім того, на фоні підвищення температури тіла до субфебрильних цифр спостерігалась лімфаденопатія та збільшення печінки.

У хворих з I та II клінічними стадіями досить часто діагностували супутні захворювання.

Так, у 2 із 8 пацієнтів одним із супутніх діагнозів була хронічна HCV-інфекція, а в 1 – хронічна HBV-інфекція, що перебігали здебільшого без клінічних проявів.

Простий рецидивний герпес (*Herpes simplex*) був відмічений у 3 з 8 пацієнтів. Клінічно він проявлявся продромальними симптомами (печінням, свербінням у ділянці ураженої ділянки), тривалим перебігом, везикульозними

висипаннями. Морфологічні елементи еволюціонували у такій послідовності: папула – пухирець – ерозія – кірочка і локалізувалися на губах, щоках.

У такої ж кількості хворих (у 3 з 8 осіб) виявлені мінімальні ураження шкіри, нерідко з уртикарною висипкою, що супроводжувалася свербіжем і печією (папульозний сверблячий дерматит, себорейний дерматит), грибові ураження нігтів та хронічний рецидивний герпетичний стоматит.

На перенесений оперізувальний герпес, останній епізод якого був протягом останніх 5 років, анамнестично вказували 2 пацієнти. Спочатку захворюванню передував продромальний біль у ділянці ураженого дерматому, де через декілька днів з'являлися типові везикулярні висипання за ходом гілок запаленого нерва. Діагноз встановлювали на підставі типового зовнішнього вигляду висипань. Усі пацієнти скаржилися на локальний біль. Підтвердженням непоодиноких епізодів цієї недуги слугувала відповідна клінічна ознака – формування ділянок стоншеної та склерозованої шкіри на місці колишніх висипань – «герпетична мітка».

В одиничних випадках відзначали супутній хронічний синусит та інші рецидивні інфекції верхніх дихальних шляхів, передусім хронічний бронхіт. Недуга зазвичай перебігала типово. Виникали бронхолегеневі симптоми та симптоми інтоксикації, що тривали понад 2 тижні. Хворі скаржилися на кашель з виділенням мокротиння. Майже в усіх таких пацієнтів відзначали субфебрилітет, пітливість вночі. Діагноз підтверджували рентгенографічно.

Клінічними ознаками III стадії ВІЛ-інфекції, встановленої у 12 осіб, стали прояви загальноінтоксикаційного синдрому, у зв'язку з чим пацієнти змушені були лежати до 50 % денного часу. Втрата маси тіла понад 10 % від початкової встановленої у всіх хворих; «немотивована» хронічна діарея з частотою понад 3 рази на добу, яка тривала більше 1 місяця, – у 3 (25,0 %); супутня герпетична інфекція, зокрема повторно рецидивний оперізувальний герпес, який призводив до формування «герпетичної мітки» – у 2 (16,7 %), а також часто, у т.ч. й безперервно рецидивний лабіальний герпес – в 1 (8,3 %); грибові ураження нігтів – у 4 (33,3 %); рецидивний кандидоз ротової порожнини (два або більше

епізодів протягом 6 міс.) – у 3 (25,0 %) хворих. Кандидоз проявлявся темно-червоним забарвленням слизових оболонок, потім з'являлися сироподібні нашарування білого кольору на язиці, яснах, щоках, внутрішній поверхні ротоглотки, оточені вузькою зоною гіперемії. Налюти легко знімалися шпателем, а після видалення визначалися ерозії. В 1 (8,3 %) особи діагностували супутній гострий некротизуючий виразковий стоматит і періодонтит. В 9 (75,0 %) осіб спостерігали персистуючу генералізовану лімфаденопатію. Збільшені лімфатичні вузли мали такі ж ознаки, що й у хворих на ВІЛ-інфекцію в I і II клінічних стадіях, щоправда зазвичай вони набували щільної консистенції.

Підвищення температури тіла до субфебрильних і фебрильних значень спостерігалось в 7 осіб (58,3 %) пацієнтів, причому в більшості з них гарячка тривала більше одного місяця. У хворих, крім гарячки та лімфаденопатії, виникали ознаки, що свідчили про пригнічення імунної системи. Всі недужі відзначали схильність до простудних захворювань із затяжним перебігом.

Як і в попередніх аналізованих групах ВІЛ-інфікованих, при III клінічній стадії хвороби притаманними виявилися супутні гепатотропні вірусні ко-інфекції, передусім хронічні гепатити В, С як у вигляді моно-, так і мікст-інфекції, що реєструвалися відповідно у 2 (16,7 %), 3 (25,0 %) і 1 (8,3 %) пацієнта. Супутні вірусні гепатити зазвичай також перебігали без особливих клінічних проявів. Щоправда пальпаторно в цих осіб, як правило, відзначали збільшення розмірів печінки і селезінки до 2 см, а у 3 (25,0 %) хворих і їх ущільнення, яке поряд з ознаками портальної гіпертензії свідчило про формування цирозу печінки.

При IV клінічній стадії, встановленій у 96 хворих на ВІЛ-інфекцію, найбільш показовим був синдром виснаження (немотивована втрата ваги (понад 10 % протягом 6 міс.), що примушував їх перебувати в ліжку більше 50 % денного часу (табл. 2.5).

Таблиця 2.5 – Частота супутніх захворювань у хворих з IV клінічною стадією ВІЛ-інфекції

Захворювання	n=96	
	абс. число	%
Туберкульоз легень, у т.ч. дисемінований	56	58,3
Хронічна HCV-інфекція	35	36,5
Хронічна HBV-інфекція	23	24,0
у т.ч. мікст-гепатит В+С	8	8,3
Часті рецидиви оперізувального герпесу з формуванням «герпетичної мітки»	30	31,3
Гострий некротичний виразковий стоматит	18	18,8
Тяжка рецидивна бактерійна пневмонія (декілька епізодів протягом одного року)	21	21,9
Цитомегаловірусна інфекція	4	4,2
В-клітинна лімфома	1	1,0
ВІЛ-асоційована енцефало- та кардіоміопатія	22	22,9
ВІЛ-асоційована нефропатія	39	40,6
Синдром виснаження (ВІЛ-кахексія)	27	28,1
Немотивована втрата ваги (понад 10 % протягом 6 міс.)	74	77,1

Основною опортуністичною інфекцією був туберкульоз. Різні його клінічні форми, в тому числі дисемінована, спричинили ураження у 56 (58,3 %) хворих з IV клінічною стадією. Захворювання характеризувалося тяжким перебігом, атипичним – у 3 випадках. У таких осіб спостерігали бронхолегеневі симптоми (кашель, кровохаркання, задишка, біль у грудях) та симптоми інтоксикації, що тривали понад 2 тижні. При аускультатії легень вислуховували жорстке дихання. В усіх пацієнтів з туберкульозом легень відзначали субфебрилітет, пітливість вночі, схуднення, втрату апетиту. Діагноз підтверджували шляхом проведення лабораторних (туберкулінова проба) та інструментальних (рентгенографія органів грудної порожнини) досліджень.

Дуже характерною була супутня герпетична інфекція. Так, часті рецидиви

оперізувального герпесу з формуванням «герпетичної мітки» діагностовано у 30 (31,3 %) осіб. Серед решти опортуністичних інфекцій передусім виявляли цитомегаловірусну інфекцію (4,2 %), а в 1 (1,0 %) особи – В-клітинну лімфому, яку вдалося діагностувати клінічними, імуногістохімічними методами та за даними біопсії. Як відомо, етіологічним агентом згаданого захворювання є вірус Епштейна-Барр (EBV).

Маркери гепатиту С виявлено у 35 (36,5 %) хворих, гепатиту В – у 23 (24,0 %), одночасно двох вірусів (мікст-гепатит В+С) – у 8 (8,3 %) пацієнтів.

Гострий некротичний виразковий стоматит встановлено у 18 (18,8 %) осіб, а тяжку рецидивну бактерійну пневмонію, що супроводжувалась 2-3 епізодами протягом одного року, – у 21 (21,9 %) людини.

У 22 хворих (22,9 %) спостерігали ураження центральної нервової системи, що проявлялося прогресуючою деменцією, клінічними ознаками якої були порушення поведінкових реакцій і рухів, розлади пам'яті та концентрації уваги, а також ураження міокарда, що супроводжувалось тахіаритмією, ознаками хронічної серцевої недостатності.

ВІЛ-асоційована нефропатія встановлена у 39 (40,6 %) з 96 хворих на ВІЛ-інфекцію у IV клінічній стадії недуги.

Немотивована втрата ваги (понад 10 % протягом 6 міс.) була найчастішою ознакою IV клінічної стадії ВІЛ-інфекції, оскільки встановлена у 74 осіб (77,1 %).

Парні зразки крові й СМР відбирали у пацієнтів одночасно під час кожного візиту. Всього було отримано 130 парних зразків крові й ліквору від 116 хворих.

Вибір СМР як біологічного матеріалу для діагностики ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС обумовлений наступними підходами:

– дослідження ліквору як матеріалу, що відображає стан тканини мозку, використовується давно і добре вивчений відносно ураження ЦНС як інфекційного, так і неінфекційного генезу. Такий підхід обумовлений особливостями ліквороутворення і лікворообміну між тканиною мозку,

підпаутиним простором і шлуночками мозку, тісним зв'язком між хімічним і клітинним складом, стерильністю ліквору і станом тканини мозку, а також відсутністю повноцінного бар'єру між тканиною мозку і спинномозковою рідиною. Не будучи повним аналогом мозкової тканини, стан цієї біологічної рідини, проте, може служити чуйним барометром стану ЦНС;

- прижиттєве отримання зразка тканини ЦНС неможливе, і, отже, цей вид досліджень непридатний для клінічного застосування;
- посмертний зразок (аутопнат) тканини мозку не може відобразити істинної інтенсивності розмноження вірусу в ЦНС при житті хворого внаслідок того, що проникність судин відразу після смерті значно зростає, судинна стінка перестає бути перешкодою для переходу вірусу з крові в навколишню тканину і назад. Крім того, аутоліз супроводжуватиметься швидкою загибеллю віріонів, тривалість напівжиття яких *in vivo* становить за різними оцінками від декількох хвилин до декількох годин [111,173];
- неможливо ретроспективно оцінити нейрокогнітивні функції хворого після настання смерті з метою встановлення взаємозв'язку ступеня їх порушення та інтенсивності вірусної реплікації в тканині ЦНС;
- визначення навантаження ВІЛ у біоптатах пов'язане зі значними труднощами оцінки об'єму матеріалу, в якому виконувалося дослідження, і, отже, неможливістю розрахунку кількості вірусу на одиницю об'єму. Крім того, неможливо забезпечити клітинну однорідність зразків тканин при отриманні біоптатів і виключити попадання в зразок крові, що містить значну кількість віріонів.

2.2. Методи дослідження

Відповідно до рекомендацій Американської Асоціації з Інфекційних Хвороб стосовно ведення ВІЛ-інфікованих осіб здійснювали загальноклінічне дослідження з оцінкою скарг і даних фізикального огляду в об'ємі, що регламентується клінікою.

Для оцінки клінічного статусу хворих використовували комплекс

діагностичних методів: клінічний огляд інфекціоніста, психіатра, невропатолога, психологічне тестування, за необхідності огляд іншими фахівцями. Лабораторне обстеження включало скринінговий імунохімічний аналіз на антитіла до ВІЛ, підтвердження діагнозу ВІЛ-інфекції методами ІФА та імуноблоту, а також додаткові методи для постановки розгорнутого клінічного діагнозу: загальний аналіз крові, біохімічні, імунологічні, серологічні, молекулярно-біологічні дослідження.

Комплексне обстеження пацієнтів включало також інструментальні методи дослідження: ультразвукове дослідження органів черевної порожнини і нирок, рентгенографію органів грудної порожнини, ЕКГ, електроенцефалографію, реоенцефалографію та інші – за показаннями.

2.2.1. Стандарти лабораторні та інструментальні методи дослідження

Загальний аналіз крові визначали за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора ABX PENTRA 60 C+ (Horiba ABX, Франція) з підрахунком числа лейкоцитів (WBC), нейтрофілів (NEUT), лімфоцитів LYMPH), моноцитів(MONO), базофілів (BASO), еозинофілів (EO), еритроцитів (RBC), тромбоцитів (PLT), вмісту гемоглобіну (HGB), гематокриту (HCT), тромбокрити, середнього об'єму еритроцитів (MCV) і тромбоцитів (MPV), середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитах (MCH), середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитах (MCHC), ширини розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW-CV).

1. Загальний аналіз сечі з оцінкою фізико-хімічних властивостей і дослідженням сечового осаду.

2. Біохімічний аналіз крові здійснювали на аналізаторі HITACHI-902 з використанням реагентів „BioSystems”. Біохімічне обстеження здійснювали за допомогою біохімічного автоматичного аналізатора BTS-370 Plus CE (BioSystems, Іспанія), що включало значення рівня глюкози, білірубину та його фракцій, активності АлАТ, АсАТ, ЛДГ, загального білка та його фракцій, холестерину, сечовини та креатиніну, фібриногену, С-реактивного білка,

електролітів.

3. Для верифікації опортуністичних інфекцій використовували серологічні маркери (анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG, анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG, анти-EBV VCA-IgG, анти-TOX-IgM, анти-TOX-IgG, анти-CHLA-IgA, анти-CHLA-IgG), маркери вірусних гепатитів (HBsAg, анти-HBcor, анти-HCV, анти-HCV-NS_{3,4}), які визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-систем виробництва „DiaSorin” (Італія) та „Діапроф-Мед” (Україна). Ці дослідження здійснювали в динаміці захворювання.

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводили за загальноприйнятою поліпозиційною методикою огляду з використанням ультразвукової діагностичної системи Philips HD3 (Philips Ultrasound, Inc, США). Для візуалізації органів черевної порожнини та заочеревинного простору використовували конвексний датчик з частотою 3,5-5 МГц. Оцінювали розміри і структуру печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, селезінки, біліарної і судинної системи печінки, а також нирок і лімфатичних вузлів.

2.2.2. Методи діагностики ВІЛ-інфекції

Первинне обстеження ВІЛ-інфікованих здійснювали при взятті їх на диспансерний облік згідно з КП № 580 від 12.12.2003 р.

Діагноз ВІЛ-інфекції встановлювали згідно з міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) та верифікували виявленням специфічних серологічних і молекулярно-біологічних маркерів ВІЛ. Для попередньої діагностики ВІЛ-інфекції використовували імунохімічні та імуноферментні тест-системи для виявлення комплексів антиген-антитіло в сироватці крові.

В окремих пацієнтів використовували швидкі тести, які базуються на імунохімічному аналізі. Однак стандартною процедурою лабораторної діагностики ВІЛ-інфекції є виявлення антитіл до ВІЛ з подальшим підтвердженням їх специфічності в імуноному блотингу.

Виявлення антитіл до ВІЛ включало 2 етапи. На першому етапі виявляли сумарний спектр антитіл до антигенів ВІЛ. На другому етапі підтверджували

діагноз ВІЛ-інфекції виявленням специфічних антитіл методом ІФА (тест-системи „Labsistem”, Нідерланди) і протеїнів оболонки вірусу імунодефіциту людини 1 типу (gp 160, gp 120, gp 41, р 55, р 40, р 24, р 18, р 68, р 52, р 34) методом імунного блотингу (тест-системи: New Lav BLOT-1, Франція; Sanofi-Biograd, Франція).

Імуноферментний аналіз проводили в ліцензованій лабораторії Чернівецького обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом (головний лікар Мочульський В.М.).

Забір крові здійснювали з ліктьової вени в чисту суху пробірку в кількості 3-5 мл. Отриманий матеріал (цільну кров) доставляли в лабораторію, сироватку відокремлювали центрифугуванням.

Імуноферментну реакцію проводили з антигенами ВІЛ, заздалегідь розділеними методом імунофорезу по фракціях, розташованих відповідно до молекулярної маси по поверхні мембрани нітроцелюлози. В результаті основні білки ВІЛ – носії антигенних детермінант – розподілялися по поверхні у вигляді окремих смуг, які й виявляли при проведенні імуноферментної реакції.

При постановці ІФА у разі отримання позитивного результату аналіз проводився ще 2 рази (з тією ж сироваткою). При отриманні хоча б ще одного позитивного результату сироватка прямувала в референс-лабораторію.

У даний час для підтвердження специфічності первинного позитивного результату найчастіше використовується метод імунного блотингу – Western blot. Принцип методу полягає у виявленні антитіл до певних білків вірусу, іммобілізованих на мембрану нітроцелюлози. В організмі людини утворюються антитіла до ряду компонентів вірусу.

Суть методу імунного блотингу полягає в тому, що імуноферментну реакцію проводять не з сумішшю антигенів, а з антитілами ВІЛ, заздалегідь розділеними методом імунофорезу по фракціям, розташованим відповідно до молекулярної маси по поверхні мембрани нітроцелюлози. У результаті основні білки ВІЛ – носії антигенних детермінант розподілялися по поверхні у вигляді окремих смуг, які й виявляли при проведенні імуноферментної реакції:

Сироватки хворих, інфікованих ВІЛ, містять антитіла до наступних основних білків і глікопротеїнів: до структурних білків оболонки (env) – gp160, gp120, gp41, ядра (gag) – p17, p24, p55, а також ферментів вірусу (pol) – p31, p51, p66. Серед лабораторних методів, необхідних для встановлення специфічності реакції, найбільше визнання отримало виявлення антитіл до білків оболонки ВІЛ (gp41, gp120, gp160).

2.2.3. Визначення вірусного навантаження

Кількість ВІЛ у крові хворих (вірусне навантаження) визначали у лабораторії Івано-Франківського обласного комунального центру профілактики і боротьби зі СНІДом з використанням тест-систем на устаткуванні виробництва «Хофман Ля-Рош». При роботі з Amplicor HIV-1 MONITOR Test використовували технологію полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення дуже малої кількості генетичного матеріалу (РНК), що міститься у вірусах імунodefіциту людини. Концентрація вірусу описується як кількість копій РНК в одному мілілітрі плазми крові (копій РНК/мл). Рівень віремії може коливатися від 50 копій РНК/мл до 20 млн копій РНК/мл і вище.

Для виконання лабораторних молекулярно-біологічних досліджень зразки крові у хворих відбирали у вакуумні одноразові пробірки з ЕДТА. Центрифугування і відбір аліквот плазми в мікропробірки здійснювали протягом 4 год після забору крові.

Відбір СМР здійснювали у стерильні пробірки з подальшим аліквотуванням у мікропробірки і зберіганням у замороженому стані.

Дослідження СМР здійснювали за такою ж методикою, як і для плазми, оскільки хімічний склад і реологічні властивості СМР дозволяють використовувати цю методику без додаткової модифікації. Чутливість методу для плазми крові становила 40 копій РНК/мл, лінійний діапазон виміру від 40 копій РНК/мл ($1,6 \lg$ копій РНК/мл) до 10 млн копій РНК/мл ($7 \lg$ копій РНК/мл). У зв'язку з неможливістю отримати достатній об'єм зразків СМР для виконання досліджень з такою ж високою чутливістю (необхідний аналітичний

об'єм зразка для отримання результату з чутливістю 40 копій РНК/мл – 0,6 мл), вірусне навантаження у лікворі визначали в меншому об'ємі зразка (0,2 мл) з чутливістю 150 копій РНК/мл (2,2 lg копій РНК/мл) згідно з інструкцією до застосування тест-системи Abbott RealTime HIV-1. Методика визначення навантаження ВІЛ у плазмі і СМР включала наступні етапи:

1. Додавання внутрішнього контрольного зразка і лізис біологічних зразків за допомогою лізуючого буфера, який містить хаотропний агент (гуанідину тіоціанат), що супроводжується руйнуванням вірусів з вивільненням їх РНК.

2. Зв'язування РНК з магнітними частками.

3. Осадження магнітних часток з РНК і видалення лізуючого буфера.

4. Відмивання від потенційних інгібіторів полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (компоненти клітин, солі, лізуючий буфер та ін.).

5. Отримання очищеного препарату РНК шляхом елюції.

6. Ампліфікація цільової нуклеотидної послідовності у присутності внутрішнього контролю, що включає первинний етап синтезу кДНК на матриці РНК і подальше накопичення цільової ДНК. Цільовою ДНК виступає послідовність висококонсервативного регіону *pol* ВІЛ-1.

7. Детекція здійснюється в режимі Real-Time шляхом вимірювання рівня флюоресценції зондів, які зв'язалися з цільовою ДНК. Кількість РНК ВІЛ-1 розраховується автоматично за допомогою програмного забезпечення приладу Abbott 2000rt з використанням калібрувальних зразків.

Результати останніх досліджень дозволяють вважати, що концентрація вірусу ВІЛ впливає на ступінь ризику прогресування захворювання. Високі рівні вмісту вірусу в плазмі крові (>100 000 копій РНК в 1 мл плазми) свідчать про швидке прогресування у СНІД, незалежно від кількості CD4⁺-клітин.

ПЛР використовували також для виявлення EBV-DNA, CMV-DNA, TOX-DNA у лікворі для підтвердження етіології ушкодження центральної нервової системи.

2.2.4. Визначення кількості CD4⁺-лімфоцитів

Для оцінки кількості CD4⁺-лімфоцитів зразки крові відбирали у вакуумні одноразові пробірки з ЕДТА.

Оцінку кількості CD4⁺-лімфоцитів у крові виконували методом проточної цитофлюориметрії за одноплатформеною технологією на проточному цитометрі Becton Dickinson FACS Calibur з використанням реагенту TriTEST CD3/CD4/CD45 у пробірках TruCount. Реагент призначений для ідентифікації та визначення відсоткового й абсолютного вмісту зрілих Т-лімфоцитів (CD3⁺) і Т-хелперів (CD3⁺CD4⁺), що є субпопуляцією Т-лімфоцитів, які експресують антиген CD4 в цілісній крові людини з лізованими еритроцитами за безвідмивною технологією. Досліджуваний зразок крові вносили до пробірки, що містить осад референсних флюоресціюючих часток з відомою концентрацією. Після інкубації з моноклональними антитілами, міченими флюорохромами, забарвлені зразки крові обробляли лізуючим розчином для руйнування еритроцитів та аналізували на проточному цитометрі. Методика заснована на тому, що забарвлений зразок через пробозабірник вводиться в проточний цитометр і проходить у вузькому потоці омиваючої рідини крізь шлях лазерного променя. У результаті збудження лазерним променем мічені флюорохромом клітини флюоресціюють, і сигнали, що випускаються, збираються й детектуються проточним цитометром. Використання трьох флюорохромів дозволяє проводити одночасний трибарвний аналіз, оскільки емісія кожного флюорохрома відбувається на різних довжинах хвиль. Абсолютне число клітин, що прореагували позитивно, визначається шляхом порівняння рівнів флюоресценції на клітинах і референсних частках. Ці флюоресценції аналізуються автоматично за допомогою програмного забезпечення і виражаються у процентному відношенні (% клітин у популяції лімфоцитів, що прореагували позитивно) або у вигляді абсолютного значення (число клітин у мікролітрі крові, що прореагували позитивно).

2.3. Психологічне та неврологічне обстеження

Нейропсихологічне дослідження включало тестування з використанням ряду шкал і тестів. Оскільки нині немає загальноприйнятого набору нейропсихологічних тестів для діагностики помірної когнітивної дисфункції, то були обрані формалізовані скринінгові методики з кількісною оцінкою отриманих результатів, що дозволяють оцінити основні когнітивні функції (пам'ять, увагу, мову, зорово-просторові функції і регуляцію довільної діяльності): шкала загального погіршення когнітивних функцій (GDS), коротка шкала оцінки психічного статусу (MMSE) [276], батарея лобної дисфункції [282], тест малювання годинника, тест „Літеральні асоціації” [276]. Для поглибленого вивчення когнітивних функцій в обстежуваних пацієнтів застосовували також більш розгорнуті тести, які крім кількісної оцінки дозволяли провести і якісний аналіз виявлених відхилень, тести заучування 10 слів, тест 12 слів Гробера і Бушке, проба Шульте [276]. Перед проведенням нейропсихологічного тестування усім хворим пропонувалися опитувачі для оцінки наявності та вираженості депресивних симптомів (шкала депресії Бека – Beck A. T. et al., 1961) і оцінки рівня ситуативної (реактивної) тривожності (тест Спілбергера-Ханіна, 1976). Акцентуацію характеру визначали за тестом Леонгарда К.; особові особливості – за багатофакторним опитувальником Кеттелла Р.Б. (1949).

Патопсихологічне і нейропсихологічне обстеження проводили за спеціально розробленою анкетною. Дослідження індивідуально-психологічних особливостей включало тест-опитувач Леонгарда [248], тест діагностики психічних станів і властивостей особи – тест САН, який призначений для оперативної оцінки самопочуття, активності і настрою, методику визначення стресостійкості та соціальної адаптації Холмса і Рея [245]. Якість життя хворих з ВІЛ-інфекцією оцінювали за «розою якості життя» Гундарова І.А. (1995).

2.4. Лікування хворих

Відповідно до „Клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків” [55], усім пацієнтам з ВІЛ-інфекцією у III клінічній стадії за наявності $CD4^+$ менше 350 в 1 мм^3 крові, а також усім пацієнтам у IV клінічній стадії, незалежно від рівня лімфоцитів, після підписання ними „Інформованої згоди про проведення антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції” призначали одну з таких схем:

- 1) азидотимідин + ламівудин + лопінавір/ритонавір;
- 2) азидотимідин + ламівудин + ефавіренз (ефавіренз виключали зі схеми за наявності в анамнезі епілепсії та жінкам дітородного віку (у такому разі заміняли його на невірапін), але призначали хворим на туберкульоз);
- 3) азидотимідин + ламівудин + тенофовір + долутегравір або ралтегравір.

Всі пацієнти перебували на АРТ не менше 3 міс.

2.5. Методи математично-статистичної обробки отриманих результатів

Усі дані, отримані в результаті обстеження хворих, заносили у спеціально розроблену формалізовану карту для кожного пацієнта з наступною комп'ютерною обробкою на базі програми «Microsoft Excel XP».

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили за допомогою програмного комплексу Windows, Word і Excel; STATISTICA 6.1 з використанням методу варіаційної статистики з визначенням достовірності за допомогою критерію Стьюдента (у разі нормального розподілу). Нормальність розподілу ознак визначали за графічним методом, критерієм Ліллієфорса і W-критерієм Шапіро-Уїлка. Дисперсії розподілів ознак оцінювали за допомогою F-критерію в процедурі дисперсійного аналізу ANOVA. Для описання вибіркового нормального розподілу кількісних ознак розраховували середнє арифметичне (M) і стандартне відхилення (m).

Відмінності визнавали значущими при критичному рівні вірогідності ухвалення «нульової гіпотези» $P < 0,05$. Оскільки в більшості випадків дані не підкорялися нормальному розподілу, для статистичного аналізу

використовували непараметричні методи статистики.

При статистичному аналізі були використані наступні методи:

- методи описової статистики;
- перевірка нормального розподілу даних (тести Шапіро-Уїлка, Колмогорова-Смірнова) для вибору методів статистичної оцінки;
- рангова кореляція Спірмена для виявлення статистично значущого взаємозв'язку між явищами;
- порівняння вибірок за допомогою точного критерію Фішера (при числі значень менше 5);
- непараметрична регресія для оцінки напряму і рівня залежності між явищами;
- непараметричний однофакторний дисперсійний аналіз: критерій Манна-Уїтні для порівняння двох незалежних вибірок, критерій Краскела-Уолліса для порівняння середніх значень у трьох і більше незалежних вибірках;
- логістична регресія, побудова ROC-кривих для оцінки клінічної ефективності застосування лабораторних досліджень при діагностиці ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС;
- індекс Юдена для визначення порогу ухвалення клінічного рішення при діагностиці ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС за допомогою лабораторних методів дослідження [65].

Коефіцієнт кореляції вираховували за формулою [113]:

$$r = \frac{\sum d_x \times d_y}{\sqrt{\sum d_x^2 \times \sum d_y^2}} \quad \square \quad \square \quad \square$$

де r – коефіцієнт кореляції;

x, y – ряди, що корелюються;

d_x – відхилення від середньої арифметичної першого ряду;

d_y – відхилення від середньої арифметичної другого ряду;

\sum – знак суми.

Коефіцієнт кореляції оцінювали за такою схемою: кореляція слабка при

$r=0-0,3$ (прямий зв'язок), $0-(-0,3)$ (обернений зв'язок), середня при $r=0,31-0,69$ ($-0,31-(-0,69)$), сильна при $r=0,7-1,0$ ($-0,7-(-1,0)$).

При описі якісних ознак представлені відсотки пацієнтів з наявністю або відсутністю аналізованої ознаки від загального числа пацієнтів у групі. Результати досліджень, оброблені статистично і представлені у вигляді таблиць або діаграм, дають можливість судити про динаміку значень параметра, достовірність, а так само зв'язки зі змінами інших параметрів відповідно до сучасних вимог.

РОЗДІЛ 3

ПОГРАНИЧНІ НЕРОВО-ПСИХІЧНІ РОЗЛАДИ НА I КЛІНІЧНІЙ СТАДІЇ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

З метою вивчення факторів, що передували розвитку пограничних ВІЛ-асоційованих нервово-психічних розладів (ПНПР), виявлення їх клінічних особливостей та структури на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції обстежили представників двох груп – основної (86 пацієнтів) та порівняння (43 особи). Критеріями відбору пацієнтів в основну групу була наявність ВІЛ-інфекції у I клінічній стадії захворювання і пограничної психічної патології, віковий інтервал від 18 до 60 років, відсутність психотичних розладів і деменції, пов'язаних з ВІЛ або іншими причинами. У групу порівняння були відібрані пацієнти, в яких первинний скринінговий тест на ВІЛ-інфекцію (імунохімічний аналіз, ІФА) виявився позитивним, однак подальше обстеження не підтвердило наявності антитіл до ВІЛ (несправжньопозитивний скринінговий тест).

В основну групу увійшло 58 (67,4 %) чоловіків і 28 (32,6 %) жінок, у групу порівняння – 30 (69,8 %) чоловіків і 13 (30,2 %) жінок. Середній вік основної групи становив $(32,6 \pm 6,8)$ року, групи порівняння – $(30,8 \pm 7,5)$ року. Статевий і віковий склад досліджуваних груп статистично не відрізнявся ($P > 0,05$).

При клініко-психопатологічному обстеженні встановлено, що усі 86 пацієнтів основної групи (100,0 %) страждають клінічно вираженими пограничними нервово-психічними розладами (табл. 3.1). У групі порівняння ПНПР виявлені у 29 – $(67,4 \pm 7,1)$ % осіб ($P < 0,001$) і характеризувалися відносно легшою клінікою. У структурі виявлених ПНПР у пацієнтів основної групи і групи порівняння визначали органічні психічні розлади (F06. Інші психічні розлади внаслідок ураження чи дисфункції головного мозку або внаслідок соматичної хвороби - F07. Розлади особистості та поведінки внаслідок хвороби, ушкодження або дисфункції головного мозку) – $(32,6 \pm 5,1)$ % і $(25,6 \pm 6,7)$ % відповідно ($P > 0,05$); розлади зрілої особистості та поведінкові розлади – $(27,9 \pm 4,8)$ % і $(11,6 \pm 4,9)$ % ($P < 0,05$), невротичні розлади – $(12,7 \pm 3,6)$ % і

(16,3±5,6) % (P>0,05), розлади настрою – афектні розлади – (5,8±2,5) % і (4,7±3,2) % (P>0,05). Крім того, в основній групі у (20,9±4,4) % осіб були діагностовані поєднані психічні порушення: комбінація розладів особистості з органічними – (38,9±11,5) %, невротичними – (33,3±11,1) %, афектними – (11,1±7,4) % симптомами і коморбідними органічними і афектними порушеннями – (16,7±8,8) %.

Таблиця 3.1 – Структура виявлених ПНПР у пацієнтів порівнюваних груп

Симптом	Група				P
	основна, n=86		порівняння, n=43		
	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	
Органічні психічні розлади	28	32,6±5,1	11	25,6±6,7	>0,05
Розлади зрілої особистості та поведінкові розлади	24	27,9±4,8	5	11,6±4,9	<0,05
Невротичні розлади	11	12,7±3,6	7	16,3±5,6	>0,05
Афектні розлади	5	5,8±2,5	2	4,7±3,2	>0,05
Поєднані психічні порушення:					
розлади особистості + органічні	7	38,9±11,5	2	-	
розлади особистості + невротичні	6	33,3±11,1	1	-	
розлади особистості + афектні	2	11,1±7,4	0	-	
розлади особистості + органічні + афектні	3	16,7±8,8	0	-	
Разом	18	20,9±4,4	3	7,0±3,9	<0,01
Всього ПНПР	86	100,0±0,0	29	67,4±7,1	<0,001

У групі порівняння психічні розлади поєднувалися всього у (7,0±3,9) % пацієнтів (порівняно з основною групою P<0,01, табл. 3.1).

Для встановлення впливу ВІЛ-інфекції на психічне здоров'я пацієнтів були вивчені чинники, що передували зараженню: преморбідні особливості особи, спосіб життя ВІЛ-позитивних осіб, мікросоціальні психогенні шкідливості та нозологічна коморбідність.

Встановлено, що пацієнти з ВІЛ-інфекцією у більшості випадків є аддиктивними особами, з деструктивними преморбідними рисами, що сформувалися під впливом несприятливих мікросоціальних факторів у дитячо-підлітково-юнацькому віці. Структура зазначених факторів представлена у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Структура несприятливих мікросоціальних факторів у дитячому віці пацієнтів порівнюваних груп

Характеристика	Група				P
	основна, n=86		порівняння, n=43		
	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	
Алкоголізм батьків	62	72,1±4,8	11	25,6±6,7	<0,001
Виховання у неповній сім'ї	48	55,8±5,4	17	39,5±7,5	>0,05
Виховання супроводжувалося:					
гіпоопікою	41	47,7±5,4	6	14,0±5,3	<0,001
потураючою гіперопікою	14	16,3±4,0	5	11,6±4,9	>0,05
непослідовністю	10	11,6±3,5	2	4,7±3,2	>0,05
моральною і фізичною депривацією	10	11,6±3,5	1	2,3±2,3	<0,05
відсутністю емоційної теплоти	6	7,0±2,8	0	0,0±0,0	<0,05
Позасімейне виховання	13	15,1±3,9	2	4,7±3,2	<0,05

Так, спадковість була обтяжена алкоголізмом батьків у більшості ВІЛ-інфікованих – $(72,1 \pm 4,8)$ % і тільки у $(25,6 \pm 6,7)$ % представників групи порівняння ($P < 0,001$). Більше половини пацієнтів основної групи – $(55,8 \pm 5,4)$ % і $(39,5 \pm 7,5)$ % ВІЛ-негативних осіб виростили у неповних сім'ях з неправильним типом виховання: гіпоопікою – $(47,7 \pm 5,4)$ і $(14,0 \pm 5,3)$ % відповідно ($P < 0,001$); потураючою гіперопікою – $(16,3 \pm 4,0)$ і $(11,6 \pm 4,9)$ % ($P > 0,05$); непослідовністю у вихованні – $(11,6 \pm 3,5)$ і $(4,7 \pm 3,2)$ % ($P > 0,05$); моральною і фізичною депривацією – «їжаківі рукавиці» – $(11,6 \pm 3,5)$ і $(2,3 \pm 2,3)$ % ($P < 0,05$); без емоційної теплоти – тип «попелюшка» – $(7,0 \pm 2,8)$ і $(0,0 \pm 0,0)$ % ($P < 0,05$). Слід зауважити, що з групою порівняння в цьому контексті статистично достовірно не відрізняються тільки три показники: виховання у неповній сім'ї, потураюча гіперопіка та непослідовність у вихованні.

Серед пацієнтів основної групи $(15,1 \pm 3,9)$ % людей виховувалися в дитячих будинках та інтернатах, у групі порівняння цей показник був суттєво нижчим – $(4,7 \pm 3,2)$ % ($P < 0,05$).

Алкоголізм батьків, дисфункціональний характер батьківської сім'ї, дисгармонійний тип виховання і сирітство сприяли педагогічній занедбаності передусім пацієнтів основної групи. Саме згаданих представників характеризує низька успішність в освоєнні шкільної програми, девіантна поведінка в дитячо-підлітковому віці, ранній початок сексуального життя і рання наркотизація.

Тільки $(12,8 \pm 3,6)$ % ВІЛ-позитивних пацієнтів успішно вчилися в школі, у той час як практично кожна друга особа з несправжньо-позитивним скринінговим тестом $(48,8 \pm 7,6)$ % отримала атестат лише з добрими і відмінними оцінками ($P < 0,001$, табл. 3.3). У $(75,6 \pm 4,6)$ % пацієнтів основної групи і лише в $(9,3 \pm 4,4)$ % представників групи порівняння зареєстрована девіантна поведінка (антидисциплінарна, антисоціальна, делінквентна, автоагресивна, дромоманія) в шкільний період ($< 0,001$). Сексуальний старт у неповнолітньому віці зареєстрований у $(86,0 \pm 3,7)$ % пацієнтів основної групи і в $(44,2 \pm 7,6)$ % осіб групи порівняння ($P < 0,001$), а саме у віці 12-14 років у

(41,9±5,3) % і (9,3±4,4) % відповідно (P<0,001), 15-17 років – у (44,2±5,4) % і (34,9±7,3) % відповідно (P>0,05).

Таблиця 3.3 – Успішність навчання і девіації поведінки у шкільний і юнацький періоди пацієнтів порівнюваних груп

Характеристика	Група				P
	основна, n=86		порівняння, n=43		
	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	
Успішне навчання (атестат лише з добрими і відмінними оцінками)	11	12,8±3,6	21	48,8±7,6	<0,001
Девіантна поведінка	65	75,6±4,6	4	9,3±4,4	<0,001
Початок статевого життя в:					
12-14 років	36	41,9±5,3	4	9,3±4,4	<0,001
15-17 років	38	44,2±5,4	15	34,9±7,3	>0,05
Всього	74	86,0±3,7	19	44,2±7,6	<0,001
Уперше спробували наркотики у:					
8-11 років	4	4,7±2,3	0	0,0±0,0	<0,05
12-14 років	18	20,9±4,4	4	9,3±4,4	>0,05
15-17 років	22	25,6±4,7	12	27,9±6,8	>0,05
Всього	44	51,2±5,4	16	37,2±7,4	>0,05
Вживали психоактивні речовини	37	43,0±5,3	6	14,0±5,3	<0,001
у т.ч. тривало (≥4 років)	34	39,5±5,3	1	2,3±2,3	<0,001
Кримінальний анамнез	40	46,5±5,4	3	7,0±3,9	<0,001
у т.ч. в неповнолітньому віці	19	22,1±4,5	1	2,3±2,3	<0,001

Половина – (51,2±5,4) % – ВІЛ-позитивних і (37,2±7,4) % ВІЛ-негативних пацієнтів уперше спробували наркотики в неповнолітньому віці (P>0,05), а саме у 8-11 років – (4,7±2,3) і 0,0 % (P<0,05), 12-14 років – (20,9±4,4) і (9,3±4,4) %, 15-17 років – (25,6±4,7) і (27,9±6,8) % відповідно (P>0,05).

На час дослідження ($43,0 \pm 5,3$) % ВІЛ-інфікованих і ($14,0 \pm 5,3$) % представників групи порівняння вживали психоактивні речовини ($P < 0,001$). В основній групі високий відсоток осіб, які тривало вживають психоактивні препарати (4 роки і більше), – ($39,5 \pm 5,3$) %, у групі порівняння – лише 1 людина – ($2,3 \pm 2,3$) % ($P < 0,001$, табл. 3.3).

Кримінальний анамнез мали 40 – ($46,5 \pm 5,4$) % ВІЛ-інфікованих. У групі порівняння судимості мали лише 3 людини – ($7,0 \pm 3,9$) % ($P < 0,001$). Кримінальний старт у хворих з ВІЛ-інфекцією відбувався достовірно в більш ранньому віці, ніж у групі порівняння: ($22,1 \pm 4,5$) % ВІЛ-позитивних пацієнтів уперше засуджені в неповнолітньому віці, у групі порівняння був лише 1 такий представник – ($2,3 \pm 2,3$) % ($P < 0,001$). Загальне перебування в місцях позбавлення волі (кримінальний стаж) у хворих на ВІЛ-інфекцію теж достовірно вищий, ніж у групі порівняння: 4,6 року і 1,3 року відповідно ($P < 0,01$).

У ВІЛ-позитивних пацієнтів часто реєструються хвороби поведінкового ризику: хронічні вірусні гепатити, венеричні хвороби, різні травми. Так, серед них ($79,1 \pm 4,4$) % страждають хронічними гепатитами В і/або С; у групі порівняння – ($9,3 \pm 4,4$) % осіб ($P < 0,001$); венеричні захворювання виявлені у ($46,5 \pm 5,4$) % хворих на ВІЛ-інфекцію, у групі з несправжньо-позитивним скринінговим тестом цей показник становив ($2,3 \pm 2,3$) % ($P < 0,001$). Майже кожен п'ятий хворий з ВІЛ-інфекцією – ($19,8 \pm 4,3$) % – має в анамнезі черепномозкові травми, у групі порівняння – ($11,6 \pm 4,9$) % ($P > 0,05$).

Таким чином, клінічний статус ВІЛ-позитивних осіб залежить як від ВІЛ, так і від супутньої патології (хронічні вірусні гепатити, наркоманія, венеричні хвороби), що визначають на I клінічній стадії ВІЛ-інфекції рівень соматичного неблагополуччя.

У дорослому житті кожна третя – ($31,7 \pm 5,0$) % – ВІЛ-позитивна людина має освіту не вище 9 класів, майже половина – ($47,7 \pm 5,4$) % – безробітні, ($9,3 \pm 3,1$) % – це особи без певного місця проживання. У групі порівняння пацієнти, які мають освіту не вище 9 класів середньої школи, складають

(14,0±5,3) % (P<0,05), безробітні – (30,2±7,0) % (P<0,05), безхатченки не зареєстровані (P<0,01, табл. 3.4).

Психологічне тестування проводили для визначення типологічних особливостей особистості, виявлення акцентуації і визначення особистісної тривожності – тобто факторів ризику в розвитку пограничних нервово-психічних розладів [273]. За результатами психометричного дослідження в багатофакторному опитувачі Р. Б. Кеттелла встановлено, що пацієнти основної групи замкнутіші, емоційно більш нестійкі, непостійні, підозрілі, егоцентричні, тривожні, ранимі, вразливі, напружені та фрустранні, порівняно з представниками групи порівняння. ВІЛ-інфіковані більш недисципліновані та імпульсивні, ніж особи з ВІЛ-негативним статусом. Також у них нижчі показники інтелекту.

Таблиця 3.4 – Хвороби поведінкового ризику та рівень освіченості пацієнтів порівнюваних груп

Ознака	Група				P
	основна, n=86		порівняння, n=43		
	абс. число	M%±m%	абс. Число	M%±m%	
Соматична коморбідність:					
хронічний гепатит В і/або С	68	79,1±4,4	4	9,3±4,4	<0,001
венеричні хвороби	40	46,5±5,4	1	2,3±2,3	<0,001
черепномозкові травми	17	19,8±4,3	5	11,6±4,9	>0,05
Неповна середня освіта	27	31,7±5,0	6	14,0±5,3	<0,05
Безробітні	41	47,7±5,4	13	30,2±7,0	<0,05
Без певного місця проживання	8	9,3±3,1	0	0,0±0,0	<0,01

У ході визначення особистісної тривожності в тесті Ч. Л. Спілберга - Ю. Л. Ханіна встановлено, що у хворих з ВІЛ-інфекцією цей показник становить $(48,36 \pm 0,87)$, у групі порівняння – $(39,14 \pm 0,66)$ ($P < 0,05$).

У результаті тестування за характерологічним опитувачем К. Леонгарда встановлено, що у 78 – $(90,7 \pm 3,1)$ % пацієнтів основної групи та 13 – $(30,2 \pm 7,0)$ % представників групи порівняння виявлена різна акцентуація характеру ($P < 0,001$). Причому у $(72,1 \pm 4,8)$ % акцентуєваних у преморбіді ВІЛ-інфікованих осіб і всього лише $(7,0 \pm 3,9)$ % представників групи порівняння виявлений поєднаний їх прояв ($P < 0,001$). В основній досліджуваній групі найчастіше реєструються збудлива – $(27,9 \pm 4,8)$ %, тривожна – $(25,6 \pm 4,7)$ % і застрягаюча – $(22,1 \pm 4,5)$ % акцентуація характеру та різні їх поєднання. Саме зазначені типи акцентуації реєструються достовірно частіше, ніж у групі порівняння ($P < 0,05-0,001$). Статистично вагомої різниці між іншими характерологічними типами (гіпертимним, дистимним, афективно-лабільним, афективно-екзальтованим, емотивним, демонстративним і педантичним) ВІЛ-інфікованих та осіб з несправжньо-позитивним скринінговим тестом не виявили ($P > 0,05$, табл. 3.5).

Відхилення від норми відразу декількох шкал, отриманих при інтерпретації результатів тестування за К. Леонгардом, дозволяє думати про глибшу особистісну патологію, ніж просто акцентуація характеру. Це знайшло підтвердження при проведенні клініко-психологічного обстеження, в результаті якого встановлено, що 28 – $(32,6 \pm 5,1)$ % ВІЛ-позитивних пацієнтів мають органічні психічні розлади, 24 – $(27,9 \pm 4,8)$ % – різні розлади особистості, і 18 – $(20,9 \pm 4,4)$ % – коморбідні розлади у вигляді поєднання органічних розладів з особистісними, невротичними і афектними симптомами. Результати психологічного тестування за К. Леонгардом у будь-якому разі є попередніми і не замінюють клініко-психопатологічного методу діагностики.

Таблиця 3.5 – Результати тестування пацієнтів порівнюваних груп за характерологічним опитувачем К. Леонгарда (наведено рівні темпераменту і характеру, як соціально-зумовленого утворення)

Тип акцентуації	Група				P
	основна, n=86		порівняння, n=43		
	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	
гіпертимний	2	2,3±1,6	2	4,7±3,2	>0,05
дистимний	4	4,7±2,3	1	2,3±2,3	>0,05
афективно-лабільний	0	0,0±0,0	1	2,3±2,3	>0,05
афективно-екзальтований	0	0,0±0,0	1	2,3±2,3	>0,05
тривожний	22	25,6±4,7	0	0,0±0,0	<0,001
емотивний	1	1,2±1,2	2	4,7±3,2	>0,05
демонстративний	5	5,8±2,5	1	2,3±2,3	>0,05
педантичний	1	1,2±1,2	1	2,3±2,3	>0,05
застрягаючий	19	22,1±4,5	3	7,0±3,9	<0,05
збудливий	24	27,9±4,8	1	2,3±2,3	<0,001
поєднання типів	62	72,1±4,8	3	7,0±3,9	<0,001
Всього	78	90,7±3,1	13	30,2±7,0	<0,001

Нозотворний вплив ВІЛ-інфекції на психічне здоров'я пацієнтів проявлявся в реєстрації невротичних і афектних розладів у здорових до інфікування осіб, патологічним розвитком особистості, декомпенсацією наявних особистісних розладів, поглибленням когнітивного дефіциту у хворих з органічними психічними розладами, появою поєднаних розладів особистості з органічними, невротичними, афектними порушеннями.

Невротичні розлади визначали в 11 – (12,8±3,6) % хворих з ВІЛ-інфекцією. У 6 з 11 пацієнтів вони представлені розладами адаптації. Усі ці розлади були зареєстровані у ВІЛ-позитивних осіб протягом 3 міс. після повідомлення їм про діагноз «ВІЛ-інфекція».

Розлади адаптації ми реєстрували в осіб з відносно гармонійним преморбідним фоном (психічно здорові та акцентуовані особи), наркотичні засоби ці пацієнти не вживали. Клінічно розлади адаптації проявлялися депресивним настроєм, тривогою, занепокоєнням, відчуттям нездатності впоратися із ситуацією, пристосуватися до неї, у ряді випадків це супроводжувалося ретельною реєстрацією щонайменших ознак тілесного неблагополуччя і пошуків засобів їх лікування у вигляді загартовування, фізичних вправ, йоги, фітотерапії, нетрадиційних оздоровчих програм, які зазначені пацієнти наслідували з особливою ретельністю.

Як діагностичний критерій розладів адаптації враховувалася також тривалість описаних симптомів, що дозволило розділити депресивні реакції за тривалістю перебігу на короткочасні (не більше 1 міс.) і пролонговані (не більше 2 років).

В одному випадку нам вдалося спостерігати еволюцію пролонгованої депресивної реакції в неврастенію, а потім – у невротичний розвиток особистості у жінки з психастенічною акцентуацією характеру в преморбіді.

Серед ВІЛ-позитивних ми реєстрували соматоформні та іпохондричні розлади (14 – (16,3±4,0) % і 13 – (15,1±3,9) % відповідно, від усіх виявлених невротичних розладів). Перші перебігали у вигляді соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи різних органів і систем. У пацієнтів відзначали об'єктивні прояви вегетативного збудження (серцебиття, гіпергідроз, еритеми, тремор), болі без чіткої локалізації, демонстративність у поведінці та драматичність скарг.

Соматоформні розлади реєстрували в осіб з демонстративною, циклоїдною і збудливою акцентуацією характеру. Іпохондричні розлади траплялися в осіб із застрягаючою акцентуацією. Хворі були надмірно заклопотані своїм станом здоров'я, шукали ознаки погіршення самопочуття, наполегливо вимагали додаткових методів дослідження, вибірково ставилися до прийому медикаментів (відмовлялися застосовувати антибіотики при тонзиліті, побоюючись „розвитку дисбактеріозу і погіршення імунітету”).

У групі порівняння усі виявлені невротичні розлади сконцентрувалися в межах двох класифікаційних рубрик: F41.80 «Інші уточнені тривожні розлади» – 24 (55,8±7,6) % і F43 «Реакції на тяжкий стрес та розлади адаптації» – 19 (44,2±7,6) % осіб. Більше, ніж у половині випадків – у 24 (55,8±7,6) % від усіх виявлених невротичних розладів – зареєстровані стани, які ми розцінили як «неврози очікування» [31]. У цьому випадку пацієнти із несправжньоопозитивним тестом на ВІЛ-інфекцію скаржились на утруднене засипання, тривожні сновидіння, зниження чи повна відсутність апетиту, „нервозність”, „неможливість опанувати себе”, „неможливість зосередитися на чому-небудь іншому, крім думок про результат аналізу на ВІЛ”. Але усі ці прояви були нестійкими, легко знімались після отримання звістки про добрий результат аналізу.

Афектні розлади були зареєстровані у 5 (5,8±2,5) % хворих на ВІЛ-інфекцію і у 2 (4,7±3,2) % пацієнтів групи порівняння ($P>0,05$). У цілому показники афектних розладів в основній групі і групі порівняння статистично не відрізняються, але у хворих на ВІЛ-інфекцію зниження афекту значніше (реєструються тяжкі депресивні епізоди без психотичних симптомів), виявлений соматичний компонент депресії і визначаються хронічні розлади настрою.

При проведенні психологічного дослідження на виявлення депресивних порушень за шкалою Т. І. Балашової у пацієнтів основної групи відсоток осіб, які мають депресивні порушення, достовірно вищий, ніж у групі порівняння: 9 (10,5±3,3) % хворих проти 1 (2,3±2,3) % відповідно ($P<0,05$). Числовий еквівалент депресії достовірно вищий у хворих на ВІЛ-інфекцію, порівняно з особами із несправжньоопозитивним скринінговим тестом на ВІЛ – (74,3±1,3) і (59,7±1,2) відповідно ($P<0,05$).

Розлади зрілої особистості та поведінкові розлади реєструються у хворих на ВІЛ-інфекцію достовірно частіше, ніж у групі порівняння: 24 (27,9±4,8) % проти 5 (11,6±4,9) % відповідно ($P<0,05$, табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Розлади зрілої особистості та поведінкові розлади (F60-F69 за МКХ-10) у пацієнтів порівнюваних груп

Нозологія	Група				P
	основна, n=86		порівняння, n=43		
	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	
Дисоціальний розлад особистості	4	4,7±2,3	1	2,3±2,3	>0,05
Емоційно нестабільний розлад особистості	3	3,5±2,0	1	2,3±2,3	>0,05
Істеричний розлад особистості	8	9,3±3,1	3	7,0±3,9	>0,05
Розлади типу залежної особистості	1	1,2±1,2	0	0,0±0,0	>0,05
Змішані та інші розлади особистості	8	9,3±3,1	0	0,0±0,0	<0,01
Всього	24	27,9±4,8	5	11,6±4,9	<0,05

Примітка (тут і в таблиці 3.7): наведені лише реєстровані нозології.

Найбільша частина особистісної патології у хворих на ВІЛ-інфекцію припадала на істеричні розлади – (9,3±3,1) %. Значно менша частка осіб з дисоціальними – (4,7±2,3) % та емоційно-нестабільними – (3,5±2,0) % розладами особистості. Лише в одному випадку зареєстровані розлади типу залежної особистості – (1,2±1,2 %). У групі порівняння істеричний, дисоціальний, емоційно-нестабільний розлад реєструється з подібною частотою. Винятком є змішані та інші розлади особистості – (9,3±3,1) % осіб основної групи, які реєструються тільки у ВІЛ-позитивних пацієнтів і забезпечують статистичну відмінність сумарного показника (табл. 3.6).

У процесі спостереження за ВІЛ-позитивними ми відзначали наступну динаміку особистісних розладів: у стадії компенсації перебували 10 з 24 таких хворих, у стадії декомпенсації – 14. Декомпенсація особистісних розладів

перебігала у вигляді почастишання і поглиблення побутових і виробничих конфліктів, алкогольних і сексуальних ексцесів, делінквентних вчинків і конфліктів із законом. У 4 випадках (16,7 % від усіх особистісних розладів) ми спостерігали патологічний розвиток особистості на тлі ВІЛ-інфекції протягом 2-3 років після повідомлення про серопозитивність до ВІЛ.

В усіх випадках це були істеричні розлади особистості в індивідуумів, які мають істеричну і збудливу акцентуацію характеру.

Встановили, що у пацієнтів основної групи розлади особистості, пов'язані з органічним ураженням головного мозку, а також інші психічні розлади внаслідок ураження чи дисфункції головного мозку або внаслідок соматичної хвороби, зареєстровані порівну – у (16,3±4,0) %. У групі порівняння ці показники рівні (11,6±4,9) % і (14,0±5,3) % відповідно (P>0,05).

Нозологічний діапазон органічних психічних розладів у ВІЛ-позитивних ширший, ніж в осіб із несправжньо-позитивним скринінговим тестом на ВІЛ-інфекцію. Так, тільки серед пацієнтів основної групи реєструються галюцинації, пов'язані з органічним ураженням головного мозку – (2,3±1,6) %, органічний тривожний розлад – (3,5±2,0) %, дисоціативні розлади органічного генезу – (3,5±2,0) % (табл. 3.7). У цих випадках на тлі органічної психічної патології з'являються симптоми тривожного побоювання за своє життя і здоров'я, метушливість, „нервозність”, напруженість, вегетативні прояви у вигляді пітливості, асиметрії артеріального тиску, нападів серцебиття.

Таблиця 3.7 – Органічні психічні розлади (інші психічні розлади внаслідок ураження чи дисфункції головного мозку або внаслідок соматичної хвороби – F06 за МКХ-10) у пацієнтів порівнюваних груп

Нозологія	Група				P
	основна, n=86		порівняння, n=43		
	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	
Розлади особистості, пов'язані з	14	16,3±4,0	5	11,6±4,9	>0,05

органічним ураженням головного мозку					
Інші психічні розлади внаслідок ураження чи дисфункції головного мозку або внаслідок соматичної хвороби, у т. ч.:	14	16,3±4,0	6	14,0±5,3	>0,05
галюцинації, пов'язані з органічним ураженням головного мозку	2	2,3±1,6	0	0,0±0,0	>0,05
емоційні (афективні) розлади, пов'язані з органічним ураженням головного мозку	4	4,7±2,3	3	7,0±3,9	>0,05
органічний тривожний розлад	3	3,5±2,0	0	0,0±0,0	>0,05
дисоціативні розлади органічного генезу	3	3,5±2,0	0	0,0±0,0	>0,05
емоційні лабільні (астенічні) розлади органічного генезу	2	2,3±1,6	3	7,0±3,9	>0,05
Всього	28	32,6±5,1	11	25,6±6,7	>0,05

Іноді описані симптоми „обростали” істеричними включеннями у вигляді картинності й трагічності скарг. При цьому ступінь розладів перебував у тісному зв'язку з кількістю і складом людей, присутніх при цьому, був видимим чіткий намір на привертання уваги і співчуття з боку медпрацівників. З'являлися скарги на розлад чутливості на кшталт „рукавичок і шкарпеток”. Слід зауважити, що рухових розладів ми не спостерігали.

Враховуючи високий відсоток органічних психічних розладів у ВІЛ-позитивних, ми провели психологічне дослідження когнітивних функцій у пацієнтів основної групи і групи порівняння. Серед ВІЛ-інфікованих у 24 –

(85,7±6,6) % з 28 хворих страждає пам'ять і у 26 – (92,9±4,9) % – увага, в контрольній групі ці показники становили 5 – (45,5±15,0) % з 11 пацієнтів і 6 – (54,5±15,0) % відповідно (в обох випадках $P < 0,05$, табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Результати психологічного дослідження когнітивних функцій хворих порівнюваних груп з органічними психічними розладами

Порушення	Група				P
	основна, n=28		порівняння, n=11		
	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	
пам'яті	24	85,7±6,6	5	45,5±15,0	<0,05
Уваги	26	92,9±4,9)	6	54,5±15,0	<0,05

Таким чином, здійснене порівняльне клініко-психопатологічне дослідження хворих у I клінічній стадії ВІЛ-інфекції та осіб з несправжньо-позитивним скринінговим тестом на ВІЛ засвідчило достовірно вищу частоту клінічно виражених пограничних нервово-психічних розладів в інфікованих пацієнтів, реєстрацію у них органічних психічних порушень; розладів зрілої особистості та поведінкові розлади; поєднаних психічних, невротичних та афектних симптомів. Виявлена психічна патологія залежить від преморбідного фону і впливу ВІЛ-інфекції. Зокрема у преморбідних психічно гармонійних осіб після отримання інформації про інфікування ВІЛ формуються невротичні та афектні розлади.

Переважаання органічних психічних розладів у пацієнтів в досліджених групах пояснюється тим, що ВІЛ-інфекція нашаровується на попередній преморбідний фон, змінений вживанням психоактивних речовин, черепномозковими травмами і хронічними соматичними недугами.

Частота розладів зрілої особистості обумовлюється несприятливими мікросоціальними факторами в дитячо-підлітково-юнацькому віці та патологічним розвитком особистості після інфікування ВІЛом.

Вплив ВІЛ-інфекції на психічне здоров'я пацієнтів проявляється в достовірно частішому „нашаруванні” органічних, невротичних, афектних порушень на наявні розлади особистості.

Психологічне дослідження виявлених когнітивних функцій у пацієнтів порівнюваних груп засвідчило статистично вагоме переважання зниження пам'яті та уваги у ВІЛ-інфікованих.

Враховуючи зазначене, вважаємо, що вже у I клінічній стадії недуги усі ВІЛ-інфіковані пацієнти потребують комплексну психотерапевтичну підтримку.

Резюме

Здійснили порівняльне дослідження пограничних нервово-психічних розладів при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції (основна група – 86 хворих) та в осіб з несправжньо-позитивним скринінговим тестом на ВІЛ (група порівняння – 43 пацієнти).

При клініко-психопатологічному обстеженні встановлено, що усі 100,0 % пацієнтів основної групи страждають клінічно вираженими ПНПР. У групі порівняння зазначена симптоматика проявлялася у (67,4±7,1) % осіб ($P < 0,001$) і характеризувалися відносно легшою клінікою.

Найчастіше у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією реєструються: органічні психічні розлади – (32,6±5,1) %; розлади зрілої особистості та поведінкові розлади – (27,9±4,8) %; поєднані психічні порушення – (20,9±4,4) %; невротичні розлади – (12,7±3,6) %; афектні розлади – (5,8±2,5) %.

Виявлена психічна патологія залежить від преморбідного фону і впливу ВІЛ-інфекції. Зокрема у преморбідних психічно гармонійних осіб після отримання інформації про інфікування ВІЛ формуються невротичні та афектні розлади.

Переважає органічних психічних розладів у пацієнтів в досліджених групах пояснюється тим, що ВІЛ-інфекція нашаровується на попередній преморбідний фон, змінений вживанням психоактивних речовин,

черепномозковими травмами і хронічними соматичними захворюваннями (хронічні гепатити В і/або С, венеричні хвороби).

Частота розладів зрілої особистості обумовлюється несприятливими мікросоціальними факторами в дитячо-підлітково-юнацькому віці та патологічним розвитком особистості після інфікування ВІЛом.

Вплив ВІЛ-інфекції на психічне здоров'я пацієнтів проявляється в достовірно частішому „нашаруванні” органічних, невротичних, афектних порушень на наявні розлади особистості.

За даними матеріалами опубліковано [285, 296]

РОЗДІЛ 4

КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Когнітивні функції мозку – це здатність розуміти, пізнавати, вивчати, усвідомлювати, сприймати і переробляти зовнішню інформацію. Це функція центральної нервової системи – вища нервова діяльність, без якої втрачається особистість людини. Гнозис – сприйняття інформації та її обробка, мнестичні функції – це пам'ять, праксис і мова – це передача інформації. При зниженні зазначених мнестико-інтелектуальних функцій (з урахуванням початкового рівня) говорять про когнітивні порушення, когнітивний дефіцит. Порушення когнітивних функцій є одним з найчастіших неврологічних симптомів.

Враховуючи зазначене, ми здійснили другий етап дослідження, спрямований на виявлення порушень когнітивних функцій під впливом ВІЛ-інфекції.

У МКХ-10 як самостійна діагностична одиниця розглядається помірно порушення пізнавальної функції органічного генезу (F06.70), що характеризується зниженням пам'яті, трудностю навчання, зниженою здатністю концентруватися на виконанні якого-небудь завдання на тривалий час.

Для зручності обробки інформації розроблена спеціальна карта, в яку занесені паспортні дані пацієнта, діагноз, тривалість і перебіг захворювання, дані неврологічного статусу; тести, що оцінюють вищі коркові функції та емоційну сферу, результати проведених додаткових методів обстеження, дані про фармакологічне і психотерапевтичне лікування, а також представлені окремі тести, що дозволяють оцінити психологічний статус.

У дослідженні взяли участь 116 ВІЛ-інфікованих осіб (табл. 4.1). У 26 пацієнтів (22,4 %) при психологічному тестуванні були виявлені клінічні ознаки ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС у вигляді помірного зниження нейрокогнітивних функцій.

Враховуючи недостатню кількість хворих, а також загальну подібність часу ВІЛ-інфікування та клінічної симптоматики у межах I-II і III-IV клінічних

стадій імунодефіциту, для аналізу нейропсихологічних особливостей ураження головного мозку при різних клінічних стадіях ВІЛ-інфекції усі пацієнти основної групи були розділені на дві підгрупи – ВІЛ-інфіковані у I-II, а також у III-IV клінічних стадіях імунодефіциту.

Таблиця 4.1 – Загальна характеристика ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які взяли участь у другому етапі дослідження (=116)

Показник		Значення
Середній вік (роки)		34,5 (18-60)
Середня тривалість захворювання (роки)		6,3 (0,5-15)
Число пацієнтів з помірним зниженням нейрокогнітивних функцій при психологічному тестуванні		26 (22,4 %)
Стать	чоловіки	73 (62,9 %)
	жінки	43 (37,1 %)
Клінічна стадія ВІЛ-інфекції	I	5 (4,3 %)
	II	3 (2,6 %)
	III	12 (10,3 %)
	IV	96 (82,8 %)
Досвід прийому АРВП	Ніколи раніше не приймали	87 (75,0 %)
	Приймали раніше	11 (9,5 %)
	Розпочали прийом (до 6 міс.)	11 (9,5 %)
	Тривало отримують АРВП (більше 6 міс.)	7 (6,0 %)

Групу контролю склали 39 практично здорових добровольців, середній вік яких становив ($33,8 \pm 5,5$) року, з них 23 (59,0 %) чоловіки і 16 (41,0 %) жінок. Контрольна група, цілком порівнювана за віком і статтю з досліджуваною групою, була відібрана після проведення спеціального анкетування, в якому враховували дані клінічного огляду, а також відомості з амбулаторних карт і результати анамнезу, згідно з критеріями ВООЗ «Про здоров'я». Були запропоновані такі ж тести, як і ВІЛ-інфікованим пацієнтам. Обстеження

проводили дворазово з метою отримання точніших результатів, враховуючи можливість наявності вікових порушень зору, слуху, а також функціональні порушення – зовнішні перешкоди, приховане небажання тестуватися, фізіологічну втому.

Здійснювали стандартний аналіз скарг, вивчення анамнезу, досліджували неврологічний, патопсихологічний і нейропсихологічний статус, оцінювали інструментальні методи обстеження. Досліджували симптомокомплекс захворювання з урахуванням виявлення клінічних особливостей. Виявлення у пацієнтів неврологічної симптоматики дозволило провести розподіл на синдроми: вестибуло-церебральний, пірамідний, екстрапірамідний.

Незалежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції, пацієнти скаржилися на погіршення пам'яті. При ретельнішому розпитуванні було виявлено, що під погіршенням пам'яті хворі розуміли власне забудькуватість, неуважність, труднощі підбору слів при розмові, стомлюваність, зниження працездатності. Також ВІЛ-інфікованих турбували біль голови, запаморочення несистемного характеру (порівняно з контрольною групою за усіма зазначеними клінічними критеріями різниця статистично достовірна – $P < 0,05-0,001$, табл. 4.2).

При дослідженні неврологічного статусу виявляли мінімальну вогнищеву неврологічну симптоматику у вигляді симптомів орального автоматизму і вестибулярно-атактичних розладів (нестійкість у позі Ромберга, неточність при виконанні координаторних проб) – порівняно з контрольною групою за усіма зазначеними неврологічними симптомами різниця статистично вагома – $P < 0,05$ і $P < 0,001$ відповідно, табл. 4.2).

Усі ВІЛ-інфіковані із зазначеною в таблиці неврологічною симптоматикою в анамнезі не мали жодних органічних захворювань, тобто причиною нейропатії була саме ВІЛ-інфекція. Передусім привертає увагу те, що з наростанням ступеня імунодефіциту кількість осіб з легкими когнітивними порушеннями зростає. Так, у I-II клінічній стадії ВІЛ-інфекції лише 2 пацієнти мали зазначену неврологічну симптоматику: двобічну гіперрефлексію і динамічну атаксію. В однієї особи був встановлений ще м'язовий гіпертонус і

статико-локомоторна атаксія.

Таблиця 4.2 – Скарги і вогнищеві неврологічні симптоми в обстежених хворих на ВІЛ-інфекцію і серед умовно здорових людей

Клінічний критерій	ВІЛ-інфіковані у клінічній стадії			Контрольна група (умовно здорові, n=39)	
	I-II (n=2)	III-IV (n=24)		абс. число	M%±m%
	абс. число	абс. число	M%±m%		
Погіршення пам'яті	1	16	66,7±9,6*	8	20,5±6,5
Неуважність	1	15	62,5±9,9*	10	25,6±7,0
Труднощі підбору слів при розмові	0	16	66,7±9,6*	5	12,8±5,3
Підвищена стомлюваність і зниження працездатності	1	22	91,7±5,6*	4	10,3±4,9
Біль голови	0	13	54,2±10,2*	6	15,4±5,8
Запаморочення несистемного характеру	0	9	37,5±9,9*	2	5,1±3,5
Шум у голові	0	2	8,3±5,6	0	0,0±0,0
Симптоми орального автоматизму	1	10	41,7±10,1*	7	17,9±6,1
Вестибулярно-атактичні розлади	1	16	66,7±9,6*	3	7,7±4,3
М'язовий гіпертонус	1	4	16,7±7,6*	0	0,0±0,0
Двобічна гіперрефлексія	2	11	45,8±10,2*	3	7,7±4,3
Анізорефлексія	0	3	12,5±6,8	0	0,0±0,0
М'язова ригідність	0	4	16,7±7,6*	0	0,0±0,0
Тремор	0	1	4,2±4,1	0	0,0±0,0
Горизонтальний ністагм	0	8	33,3±9,6*	0	0,0±0,0
Статико-локомоторна атаксія	1	21	87,5±6,8*	0	0,0±0,0
Динамічна атаксія	2	11	45,8±10,2*	1	2,6±2,5

Примітка (тут і далі). * – достовірна (P<0,05-0,001) різниця порівняно з контрольною групою.

Неврологічні симптоми, представлені горизонтальним ністагмом, статико-локомоторною атаксією, динамічною атаксією дозволили виділити вестибуло-церебральний синдром, який виявляли найчастіше – практично у кожного другого пацієнта з легкими когнітивними порушеннями. Дещо рідше реєстрували симптоми, представлені м'язовим гіпертонусом, двобічною гіперрефлексією, анізорефлексією, що вкладаються у пірамідний синдром. У найменшій кількості хворих діагностували екстрапірамідний синдром, який був представлений м'язовою ригідністю, а також тремором. Порівняно з контрольною групою за усіма зазначеними неврологічними симптомами різниця статистично вагома – $P < 0,05-0,001$ (табл. 4.2).

При поглибленні імунодефіциту (III-IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції) пацієнти частіше скаржилися на неуважність (точний критерій Фішера, $P=0,043$), труднощі підбору слів у розмові (точний критерій Фішера, $P=0,025$). Також у зазначених осіб виявляли значнішу мінімальну вогнищеву неврологічну симптоматику у вигляді вестибулярно-атактичних розладів (точний критерій Фішера, $P=0,019$).

Відсутність скарг, що привертають увагу з боку оточення, відсутність помітних труднощів у повсякденному житті і складних видах інтелектуальної активності дозволили трактувати зазначений нейропсихологічний стан як легке когнітивне порушення. Оцінювали психічний стан [40] за допомогою мінімальної оцінки психічного статусу (MMSE). Згідно з даними В. В. Захарова, Н. Н. Яхно (2005) [42]: наявність 28-30 балів характеризує відсутність когнітивних порушень або легкі когнітивні порушення, 25-27 балів – помірні когнітивні порушення. У це дослідження були включені пацієнти, які мали за шкалою MMSE ($26,52 \pm 0,64$) балу. ВІЛ-інфікованим пацієнтам з наявністю легких когнітивних порушень здійснювали нейропсихологічне обстеження [40] для оцінки стану вищих коркових функцій та емоційно-особистісної сфери з урахуванням використовуваних методів і схем [42,43].

Порівняльні дані, що характеризують зміни у сферах вищої коркової діяльності у пацієнтів, представлені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 – Порівняння показників вищих коркових функцій у хворих на ВІЛ-інфекцію в різних клінічних стадіях недуги та серед здорових добровольців

Тест		ВІЛ-інфіковані у клінічній стадії			Контрольна група (=39)	
		I-II (n=2)	III-IV (n=24)			
		абс. число	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%
1	2	3	4	5	6	7
<i>Увага</i>	Вибірковість	1	9	37,5±9,9*	25	64,1±7,7
	Концентрація	0	10	41,7±10,1	26	66,7±7,5
<i>Зоровий гнозис</i>	пізнавання портретів	1	5	20,8±8,3*	30	76,9±6,7
	проба рук	2	13	54,2±10,2*	36	92,3±4,3
<i>Сомато-сенсорний гнозис</i>	проба Ферстера	0	17	70,8±9,3*	37	94,9±3,5
	проба на тактильний предметний гнозис	1	11	45,8±10,2*	28	71,8±7,2
<i>Слуховий гнозис</i>	локалізація звуку	2	9	37,5±9,9*	36	92,3±4,3
	оцінка ритму	1	15	62,5±9,9*	38	97,4±2,5
<i>Динамічний праксис</i>	проба „кулак-ребро-долоня”	0	9	37,5±9,9*	37	94,9±3,5
	реакції вибору	0	12	50,0±10,2*	38	97,4±2,5

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5	6	7
<i>Мова</i>	Відображена	1	14	58,3±10,1*	36	92,3±4,3
	Дезавтоматизована	2	5	20,8±8,3*	39	100,0±0,0
<i>Письмо</i>		2	4	16,7±7,6*	39	100,0±0,0

<i>Читання</i>	малознайомих слів	1	2	8,3±5,6*	36	92,3±4,3
	неправильно написаних слів	2	2	8,3±5,6*	38	97,4±2,5
<i>Пам'ять</i>	проба трійки	0	16	66,7±9,6*	35	89,7±4,9
	ряди цифр	1	13	54,2±10,2*	32	82,1±6,1
<i>Рахунок</i>	Автоматизований	2	3	12,5±6,8*	29	74,4±7,0
	потрійний рахунок	2	4	16,7±7,6*	32	82,1±6,1
<i>Інтелект</i>	розв'язання задач	1	18	75,0±8,8*	38	97,4±2,5
	заданий потік асоціацій	2	4	16,7±7,6*	30	76,9±6,7

Проведені дослідження здорових добровольців виявили наявність змін: уваги (тест вибірковості успішно пройшли (64,1±7,7), а концентрувати увагу могли (66,7±7,5) % таких осіб); зорового гнозису (з першого разу портрети впізнавали (76,9±6,7), а пробу рук виконували (92,3±4,3) %); пам'яті (пробу трійки виконували (89,7±4,9), а ряди цифр вибудовували (82,1±6,1) %); слухового гнозису (локалізували звук (92,3±4,3), а адекватно оцінювали ритм (97,4±2,5) %); соматосенсорного гнозису (пробу Ферстера успішно виконали (94,9±3,5), а тактильний предметний гнозис був притаманний для (71,8±7,2) % здорових людей); динамічного праксису (пробу „кулак-ребро-долоня” виконували (94,9±3,5) %, а реакції вибору – 38 з 39 обстежених); інтелекту (розв'язали відносно нескладні задачі 38, а заданий потік асоціацій утримували 30 з 39 здорових людей, табл. 4.3). Пояснення виявлених відхилень можливе з позиції функціональних порушень. Доказом є поліпшення результатів при повторному дослідженні. Крім того, є думка про відсутність «єдиної» норми відносно когнітивної обдарованості [68]. У проведеному дослідженні контрольна група була названа умовно здоровою.

Дослідження виявило зміни у сферах вищої коркової діяльності. Оцінка порушень вищих коркових функцій у I-II клінічній стадії ВІЛ-інфекції засвідчила переважні зміни в соматосенсорному гнозисі, пам'яті, увазі, значущі зміни в динамічному праксисі. Важливо, що ВІЛ-інфіковані у III-IV клінічній

стадії порівняно з контрольною групою практично завжди поступаються у здатності зосереджувати увагу, в зоровому, соматосенсорному, слуховому гнозисі, динамічному праксисі, здатності писати, читати, запам'ятовувати передусім ряди цифр, рахувати, а також в інтелекті ($P < 0,05-0,001$). ВІЛ-інфекція призводить до особливого порушення зорового гнозису (здатність пізнавати портрети збережена лише у $(20,8 \pm 8,3)$ % хворих у III-IV клінічній стадії імунodefіциту), слухового гнозису (здатність локалізувати звук притаманна лише для $(37,5 \pm 9,9)$ % таких осіб), динамічного праксису (пробу „кулак-ребро-долоня” спроможні виконувати $(37,5 \pm 9,9)$ % пацієнтів), дезавтоматизованої мови – $(20,8 \pm 8,3)$ %, письма – $(16,7 \pm 7,6)$ %, читання малознайомих і неправильно написаних слів – $(8,3 \pm 5,6)$ %, автоматизованого рахунку – $(12,5 \pm 6,8)$ %, інтелекту (адекватно заданий потік асоціацій виконують $(16,7 \pm 7,6)$ % хворих).

Дослідження емоційної сфери виявило зниження запам'ятовування емоційних і нейтральних слів порівняно з контрольною групою ($P < 0,001$, табл. 4.4).

Переважає запам'ятовування емоційних слів свідчить про значущість емоційного чинника, а статистично значуще зниження запам'ятовування емоційних і нейтральних слів при III-IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції свідчить про зниження когнітивного потенціалу.

Аналіз результатів дослідження вищих коркових функцій та емоційної сфери виявив наступне: 1) при ВІЛ-інфекції усі сфери вищої коркової діяльності зазнають суттєвих змін; 2) найзначніші зміни відзначаються у сфері пам'яті, уваги, зоровому, соматосенсорному, слуховому гнозисі, динамічному праксисі, здатності писати, читати, рахувати, а також в інтелекті; 3) у сфері уваги виявляються зміни в контрольній групі і значні порушення в досліджуваній групі; 4) мінімальні зміни в контрольній групі представлені у сферах: мови, читання, письма, інтелекту, динамічного праксису та слухового гнозису; 5) зміни емоційної сфери доводять значущість емоційного чинника у досліджуваній групі (переважає запам'ятовування емоційних слів), а також

зниження когнітивних здатностей при III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції (зниження запам'ятовування емоційних і нейтральних слів).

Таблиця 4.4 – Порівняльні дані результатів тесту «запам'ятовування емоційних слів» в основних і контрольній групах

Тест	Кількість слів (M±m)		
	ВІЛ-інфіковані у клінічній стадії		Контрольна група (n=39)
	I-II (n=2)	III-IV (n=24)	
Емоційні слова	4,0	3,23±0,18*	7,44±0,35
Нейтральні слова	3,0	2,60±0,14* **	6,67±0,33

Примітка. ** – достовірна ($P < 0,05-0,001$) різниця порівняно з тестом на емоційні слова.

За результатами тесту САН, показники перебувають у межах середніх значень в усіх підгрупах дослідження (30-50 балів) порівняно з контрольною групою, де показники відповідають високим значенням (>50 балів).

У групі ВІЛ-інфікованих тест Холмса і Рея виявив середній рівень стресового навантаження (150-300 балів), а в контрольній групі – низький рівень (<150 балів).

Перед проведенням нейропсихологічного тестування пацієнти порівнюваних груп виконували тести на наявність і вираженість депресивних симптомів (шкала депресії Бека) і оцінку рівня ситуативної (реактивної) тривожності (тест Спілбергера-Ханіна) для виключення „дистимного” типу когнітивних розладів.

Важливо, що у III-IV клінічних стадіях ВІЛ інфекції більшість пацієнтів – (83,3±7,6) % – перебувала у стані субдепресії, що статистично вагомо перевищувало значення серед умовно здорових осіб – (17,9±6,1) % ($P < 0,001$, табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Рівень депресії і тривожності в обстежених пацієнтів

Назва тесту	Інтерпретація тесту	ВІЛ-інфіковані у клінічній стадії			Контрольна група (n=39)	
		I-II (n=2)	III-IV (n=24)		абс. число	M%±m%
		абс. число	абс. число	M%±m%		
Шкала депресії Бека	0-9 балів (відсутність депресії)	1	4	16,7±7,6*	32	82,1±6,1
	10-15 балів (субдепресія)	1	20	83,3±7,6*	7	17,9±6,1
Шкала Спілбергера-Ханіна	низький рівень тривожності	0	0	0,0±0,0*	28	71,8±7,2
	помірний рівень тривожності	1	6	25,0±8,8	11	28,2±7,2
	високий рівень тривожності	1	18	75,0±8,8*	0	0,0±0,0

Відомо, що певний рівень тривожності – природна і обов’язкова особливість активної діяльної особи. У кожної людини є свій оптимальний, або бажаний, рівень тривожності – це так звана корисна тривожність. Оцінка людиною свого стану є для неї істотним компонентом самоконтролю і самовиховання.

Під особистісною тривожністю розуміється стійка індивідуальна характеристика, що відображає схильність суб’єкта до тривоги й припускає наявність у нього тенденції сприймати досить широке „віяло” ситуацій як загрозливі, відповідаючи на кожен з них певною реакцією. Як схильність, особиста тривожність активується при сприйнятті певних стимулів, що розцінюються людиною як небезпечні для самооцінки, самоповаги.

Ситуативна або реактивна тривожність як стан характеризується емоціями, що переживаються суб’єктивно: напруженням, занепокоєнням, заклопотаністю, нервозністю. Цей стан виникає як емоційна реакція на стресову ситуацію і може бути різним за інтенсивністю і динамічністю в часі.

Як видно із таблиці 4.5, у жодного хворого на ВІЛ-інфекцію не встановили низького рівня тривожності, у той час, як серед представників контрольної

групи таких нараховувалася абсолютна більшість – $(71,8 \pm 7,2) \%$ ($P < 0,001$). Водночас розподіл високого рівня тривожності характеризувався діаметральною протилежністю – $(75,0 \pm 8,8) \%$ серед ВІЛ-інфікованих у III-IV клінічних стадіях і жодної особи серед умовно здорових людей ($P < 0,001$).

Результати психологічних тестів у пацієнтів різних груп наведені в таблиці 4.6.

Тест „Літеральні асоціації” засвідчив, що хворі на ВІЛ-інфекцію в цілому називають меншу кількість слів на певну букву алфавіту за хвилину, ніж представники групи порівняння. Так, при III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції $(91,7 \pm 5,6) \%$ хворих спромоглися назвати не більше 10 слів за хвилину, що достовірно перевищувало кількість відповідних представників контрольної групи – $(10,3 \pm 4,9) \%$ ($P < 0,001$).

Тест заучування 10 слів вказував на те, що з поглибленням імунодефіциту помірні порушення пам'яті (запам'ятовування не більше 5-6 слів до 3-го відтворення) притаманні аж для $(37,5 \pm 9,9) \%$ хворих. Водночас серед здорових осіб не було жодного з порушенням пам'яті такого ступеня ($P < 0,001$). Цей же тест засвідчив переважне послаблення уваги осіб у III-IV клінічних стадіях імунодефіциту – $(70,8 \pm 9,3) \%$ проти $(33,3 \pm 7,5) \%$ представників контрольної групи ($P < 0,01$).

Тест Гробера і Бушке (заучування 12 слів з використанням семантичної підказки; відтворення безпосереднє і відстрочене, з підказкою і без підказки) дозволив розділити порушення пам'яті у пацієнтів порівнюваних груп на амнестичні і неамнестичні. За результатами цього тесту було виявлено, що порушення пам'яті частіше відзначалися у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, при цьому засвідчили домінування неамнестичних порушень при ВІЛ-інфекції – $(75,0 \pm 8,8) \%$, що статистично вагомо перевищувало кількість відповідних представників групи порівняння – $(23,1 \pm 6,7) \%$ ($P < 0,001$).

Таблиця 4.6 – Результати психологічного тестування

Назва тесту	Інтерпретація тесту	ВІЛ-інфіковані у клінічній стадії			Контрольна група (n=39)	
		I-II (n=2)	III-IV (n=24)		абс. число	M%±m%
		абс. число	абс. число	M%±m%		
1	2	3	4	5	6	7
Літеральні асоціації	менше 10 слів за хвилину	1	22	91,7±5,6*	4	10,3±4,9
	більше 10 слів за хвилину	1	2	8,3±5,6*	35	89,7±4,9
Тест заучування 10 слів, пам'ять	порушень пам'яті не виявлено (9-10 слів до 3-го відтворення)	1	1	4,2±4,1*	26	66,7±7,5
	легкі порушення пам'яті (7-8 слів до 3-го відтворення)	1	14	58,3±10,1	13	33,3±7,5
	помірні порушення пам'яті (5-6 слів до 3-го відтворення)	0	9	37,5±9,9*	0	0,0±0,0
	виражені порушення пам'яті (3-4 слова до 3-го відтворення)	0	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0
Тест заучування 10 слів, увага	послаблення уваги	1	17	70,8±9,3*	13	33,3±7,5
	порушень уваги не виявлено	1	7	29,2±9,3*	26	66,7±7,5
Тест Гробера і Бушке	немає порушень пам'яті	0	1	4,2±4,1*	29	74,4±7,0
	неамнестичні порушення	2	18	75,0±8,8*	9	23,1±6,7
	амнестичні порушення	0	5	20,8±8,3*	1	2,6±2,5
1	2	3	4	5	6	7
Назва тесту	Інтерпретація тесту	Бали, M±m				
GDS	бали (тяжкість когнітивного дефіциту)	1,5	2,8±0,4		1,6±0,5	

MMSE	середній бал	29	26±2	29±1
БЛД	середній бал	18	15±2	19±1
Тест малювання годинника	середній бал	16	12±2	15±2

Назва тесту	середній час виконання тесту (с), M±m		
Проба Шульте	40,0-46,0	65,7±9,2*	41,3±8,6

За результатами тестування за шкалою загального погіршення когнітивних функцій (GDS) у пацієнтів не виявляли значущого когнітивного дефіциту, проте ВІЛ-інфіковані з глибоким імунодефіцитом у більшому числі випадків відповідали 3-й стадії за GDS, ніж представники контрольної групи ($P < 0,001$, табл. 4.6). Також виявили значущі відхилення когнітивних функцій у хворих на ВІЛ-інфекцію за результатами тестів MMSE і батареї лобної дисфункції (БЛД). Відмінності у групах були отримані при проведенні тесту GDS, малювання годинника, проби Шульте.

Як видно з наведеної таблиці, окремо жоден з психологічних тестів не може бути переконливим доказом нейрокогнітивної дисфункції. Адже для кожної людини притаманні різні математичні здібності, спроможність до запам'ятовування чисел і слів, сприйняття мови на слух, уважність, навик підрахунку і читання тощо. Тому для об'єктивної оцінки ймовірних нейрокогнітивних розладів доцільно використовувати комплекс психологічних тестів.

Таким чином, при поглибленні імунодефіциту встановлено загальне погіршення когнітивних функцій (GDS-тест), короткочасної та оперативної пам'яті, здатності до концентрації уваги, розуміння зверненої мови, сприйняття мови на слух і в письмовому вигляді, праксису (коротка шкала оцінки психічного статусу MMSE), такі особи гірше виконували тест малювання годинника і повільніше – пробу Шульте.

Нейропсихологічне дослідження пацієнтів з ВІЛ-інфекцією і здорових осіб показало, що хворі достовірно гірше виконують пробу Шульте, тест

„Літеральні асоціації”, тобто переважно є порушення уваги, психічного темпу, швидкості мови. Також у ВІЛ-інфікованих частіше виявляються розлади зорово-просторових функцій (за результатами тесту малювання годинника), порівняно зі здоровими особами і порушення пам’яті. Останні в більшості випадків є вторинними, у результаті послаблення уваги. Виявлені зміни відповідають легким і помірним когнітивним порушенням нейродинамічного характеру.

При поглибленні імунодефіциту нейродинамічні порушення наростають в основному за рахунок уповільнення швидкості розумових процесів. При цьому послаблення уваги і зниження темпу мовної активності змінюються незначно. Крім цього, при поглибленні імунодефіциту посилюються зорово-просторові порушення і мнестичні розлади.

Встановили, що за відсутності АРТ когнітивні порушення при ВІЛ-інфекції прогресують. Так, ми стали свідками розвитку когнітивних розладів у 3 пацієнтів до ступеня, коли скарги хворих привертали увагу з боку оточення, а в самих ВІЛ-інфікованих виникали утруднення в повсякденних видах діяльності. Наводимо наші спостереження.

Клінічний випадок 1.

Пацієнт П.В., 55 років, освіта середня, не працює. ВІЛ-позитивний статус встановлено 15 років тому. Об’єктивний статус на момент огляду відповідає клінічній стадії III. До АРТ не прихильний. Колеги і його дружина не помічали у пацієнта когнітивних проблем. Недавно у нього була виявлена артеріальна гіпертензія, але життєві показники перебували в межах норми. Помітні помірні об’єктивні прояви депресії.

При неврологічному огляді патології не виявлено. При взятті хворого на облік (грудень 2019 р.) результати скринінгу з використанням шкали загального погіршення когнітивних функцій (GDS) – 2,5 балу (критеріями встановлення деменції є 4 бали і більше), короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE) – 26 балів з 30 можливих (у субтесті орієнтації – забув номер квартири, в якій живе). Батарея лобної дисфункції (БЛД) засвідчила 13 балів (критерієм деменції

є 11 балів і менше). Результати тесту з малюванням годинника – 11 балів (деменції відповідає кількісна оцінка 9 балів і менше). Вільність мовлення перевіряли з використанням Verbal fluency test (10 балів). За даними лабораторних досліджень, суттєвих відхилень від норми не виявлено. При магнітно-резонансній томографії (МРТ) головного мозку встановили одиничні неспецифічні вогнища в обох півкулях головного мозку, що розцінили на користь хронічних ішемічних. Помірна кортикоатрофія.

В останній рік відзначає прогресуюче зниження пам'яті, що позначалося на його трудовій діяльності. Змушений був розраховатися з роботи (був обліковцем кар'єру) у зв'язку з погіршенням пізнавальної діяльності. Його дружина почала помічати проблеми, пов'язані з повсякденною життєдіяльністю (наприклад, пацієнт міг заблукати в місті, забував за якими подуктами прийшов до магазину). Унаслідок побоювань хворого стосовно прогресування проблем з пам'яттю він був спрямований на комплексне нейропсихологічне обстеження. У грудні 2020 р. було виявлено зниження пам'яті, що відповідало показникам нижче середнього для людей його віку і рівня освіти. Виконавчі функції також були нижчі середнього значення. Рівень розвитку мовлення, зорово-просторової орієнтації і зорово-конструкційних функцій – у межах норми. Тест на літеральні асоціації – 6 слів на букву «А» за хвилину, тест із заучуванням 10 слів – 5 слів до 3-го відтворення, що відповідало помірним порушенням пам'яті та послабленню уваги. Тест Гробера і Бушке засвідчив неамнестичні порушення. Результати скринінгу з використанням GDS зросли до 3,5 балу (рівень деменції – 4 бали і більше), MMSE знизилися до 23 балів (критерієм встановлення деменції служать 23 бали і менше). А от при загальній оцінці когнітивних функцій були виявлені порушення пам'яті, мовних і виконавчих функцій, що відповідає критеріям деменції, найбільш ймовірної для хвороби Альцгеймера.

Як видно з наведеного витягу, ВІЛ-інфікована особа із середньою освітою, яка не отримувала АРТ, виявила у себе досить серйозні порушення когнітивного функціонування, що впливали на її професійну та побутову

діяльність. Спочатку дружина і колеги не помічали цих проблем. Результати короткої нейропсихологічної оцінки, проведеної психіатром, були в межах норми. Проте, вже через 1 рік при ретельнішому дослідженні пізнавальних функцій встановили дефіцит пам'яті й виконавчих функцій. Відзначалися порушення інших сфер пізнавальної діяльності, що відповідає критеріям помірних когнітивних порушень з наступним прогресуванням до рівня деменції.

Цей випадок ілюструє такі важливі аспекти клінічної діагностики легких і помірних когнітивних порушень:

- 1) використовуючи прості скринінгові інструменти, виявити порушення пізнавальної діяльності складно;
- 2) додаткові дослідження когнітивного функціонування є важливим фактором для виявлення не лише когнітивних порушень на стадії легких і помірних когнітивних порушень, але й ранніх стадій хвороби Альцгеймера;
- 3) ВІЛ-інфекція за відсутності адекватної й постійної АРТ може призводити до розвитку когнітивної дисфункції, що з часом прогресує до рівня деменції.

Клінічний випадок 2.

Пацієнтка М.Ф., 45 років, не працює, освіта середня спеціальна. Звернулася в обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом зі скаргами на пригнічений настрій, апатію, занепокоєння, плаксивість, суїцидальні думки, безсоння, відсутність апетиту, швидку втомлюваність, схуднення до 8 кг за останній місяць, підвищення температури тіла до 37,7 °С, рідкі випорожнення більше 2 разів на добу протягом трьох місяців, зниження пам'яті. ВІЛ-позитивний статус діагностований 8 років тому. Була у статевому контакті з ВІЛ-інфікованим.

При об'єктивному обстеженні: вгодованість знижена, синці під очима. Слизові оболонки ротової порожнини гіперемовані, вкриті білими нашаруваннями, що знімаються шпателем і швидко відновлюються. Шкіра

суха, з численними папулами і розчухами на тулубі і кінцівках. Збільшені підщелепні, шийні, задньопотиличні лімфатичні вузли, нечутливі при пальпації, щільні.

З боку серцево-судинної системи: пульс 80 за 1 хв, тони серця приглушені. Артеріальний тиск 100 і 60 мм рт. ст.

При аускультатії легень – дихання везикулярне, хрипів немає.

Живіт здутий, помірно болючий у навколупупкової ділянці. Нижній край печінки виступає з-під краю реберної дуги на 1,5 см за рахунок її лівої частки. Селезінка пальпаторно не збільшена.

Випорожнення рідкі, 2-4 рази на добу протягом 3 місяців.

Клінічний діагноз – ВІЛ-інфекція, III клінічна стадія. Папульозний сверблячий дерматит. Рецидивний кандидоз ротової порожнини.

До пропонованої АРТ не прихильна. Упродовж останніх 3 років мала когнітивні порушення, які психіатри пов'язували з депресією. Зі слів родичів, свої когнітивні розлади, погіршення стану протягом останніх 6 міс. вона також пов'язувала з депресією. Також відзначалися короточасні проблеми з пам'яттю, труднощі з управлінням фінансами. Проте було складно оцінити вплив когнітивних проблем на її повсякденне життя, оскільки вона нічого не робила удома внаслідок депресивного настрою і відсутності мотивації.

В анамнезі – апендектомія 18 років тому та екстирпація матки з додатками 2 роки тому з приводу раку ендометрію; даних про інші психічні захворювання не було. Для лікування депресії пацієнтці був призначений серліфт 25 мг/добу, який вона отримувала протягом останніх 3 міс. Результати лабораторних досліджень були в нормі, МРТ мозку – без особливостей. Даних про інфаркти або пошкодження білої речовини не було.

При психіатричному обстеженні пацієнтки встановлена підвищена плаксивість і симптоми мінімальної брадикінезії. Оцінка за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) – 25 балів (порушення у підтестах спогадів і уваги). Результати тесту GDS – 3 бали, тесту з малюванням годинника – в межах норми, вільності мовлення – 8 балів. Оцінка депресії за шкалою

Гамільтона – 20 балів, що відповідало критеріям тяжкого депресивного епізоду. Унаслідок тяжкості депресії доза серліфту була поступово збільшена до 150 мг/добу.

Повторний огляд був проведений через 6 міс. після первинного, коли пацієнтка продемонструвала відносну стабільність психічного стану протягом місяця при прийомі серліфту в дозі 150 мг/добу. Тест на літеральні асоціації – 7 слів на букву «В» за хвилину, тест із заучуванням 10 слів – 5 слів до 3-го відтворення, що відповідало помірним порушенням пам'яті та послабленню уваги. Тест Гробера і Бушке засвідчив неамнестичні порушення. Оцінка за MMSE – 28 балів, GDS – 2,5 балу, БЛД – 15 балів. Результати тесту з малюванням годинника – в межах норми, вільності вимови – 14 балів. Оцінка симптомів депресії за шкалою Гамільтона – 5 балів, що було розцінено як досягнення повної ремісії депресивного епізоду. Попри це, констатовано легку когнітивну дисфункцію.

Як видно з наведеного витягу, у пацієнтки розвинулася депресія, що досить серйозно вплинуло на її пізнавальні функції і повсякденну життєдіяльність. Спочатку відзначалися порушення пам'яті і розлади в інших доменах когнітивного функціонування, що відповідало підтипу помірних когнітивних порушень. Після призначення антидепресантів у високій дозі депресивні симптоми регресували, однак пізнавальна діяльність не покращала, через що пацієнтка не змогла повернутися до рівня функціонування, який відзначався до психічної хвороби.

Цей випадок показує, що розлади настрою можуть призводити до виникнення синдрому легких когнітивних порушень. Та навіть при правильній антидепресивній терапії таких пацієнтів у разі їх ВІЛ-інфікування повне відновлення неможливе. Слід регулярно оцінювати пізнавальну діяльність, оскільки її прогресуюче зниження призводить до розвитку хвороби Альцгеймера.

Яке видно з наведених прикладів, особи з високим когнітивним функціонуванням надто чутливі до змін і відзначають порушення у професійній

діяльності на ранніх етапах, тоді як пацієнти, які виконують роботу, що не вимагає інтелектуальної напруги, можуть не помічати змін. Було встановлено, що сам хворий може не усвідомлювати погіршення пам'яті, й ознаки синдрому легкого когнітивного порушення виявлялися тільки при виконанні психологічних тестів [268]. З прогресуванням ВІЛ-інфекції за відсутності АРТ можуть розвиватися когнітивні порушення, що з часом прогресують до рівня деменції.

Резюме

На підставі дослідження 116 хворих на ВІЛ-інфекцію встановили, що у 26 (22,4 %) з них при психологічному тестуванні виявляються клінічні ознаки ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС у вигляді помірного зниження нейрокогнітивних функцій.

Незалежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції, пацієнти скаржилися на забудькуватість, неуважність, труднощі підбору слів при розмові, стомлюваність, зниження працездатності, біль голови, запаморочення несистемного характеру (порівняно з контрольною групою за усіма зазначеними клінічними критеріями різниця статистично достовірна – $P < 0,05-0,001$).

При дослідженні неврологічного статусу виявляли мінімальну вогнищеву неврологічну симптоматику у вигляді симптомів орального автоматизму і вестибулярно-атактичних розладів ($P < 0,05-0,001$). Усі ВІЛ-інфіковані з неврологічною симптоматикою в анамнезі не мали жодних органічних захворювань, тобто причиною нейропатії була саме ВІЛ-інфекція. Встановили, що з наростанням ступеня імунодефіциту кількість осіб з легкими когнітивними порушеннями зростає.

Найчастіше (практично у кожного другого пацієнта з легкими когнітивними порушеннями) виявляли вестибуло-церебральний синдром, рідше – пірамідний синдром і ще рідше – екстрапірамідний синдром. Порівняно з контрольною групою за усіма зазначеними неврологічними симптомами

різниця статистично вагома – $P < 0,05-0,001$.

Оцінка порушень вищих коркових функцій у I-II клінічній стадії ВІЛ-інфекції засвідчила переважні зміни в соматосенсорному гнозисі, пам'яті, увазі, значущі зміни в динамічному праксисі. ВІЛ-інфіковані у III-IV клінічній стадії порівняно з контрольною групою практично завжди поступаються у здатності зосереджувати увагу, в зоровому, соматосенсорному, слуховому гнозисі, динамічному праксисі, здатності писати, читати, запам'ятовувати передусім ряди цифр, рахувати, а також в інтелекті ($P < 0,05-0,001$).

Аналіз результатів дослідження вищих коркових функцій та емоційної сфери виявив наступне: 1) при ВІЛ-інфекції усі сфери вищої коркової діяльності зазнають суттєвих змін; 2) найзначніші зміни відзначаються у сфері пам'яті, уваги, зоровому, соматосенсорному, слуховому гнозисі, динамічному праксисі, здатності писати, читати, рахувати, а також в інтелекті; 3) у сфері уваги виявляються зміни в контрольній групі і значні порушення в досліджуваній групі; 4) мінімальні зміни в контрольній групі представлені у сферах: мови, читання, письма, інтелекту, динамічного праксису та слухового гнозису; 5) зміни емоційної сфери доводять значущість емоційного чинника у досліджуваній групі (переважне запам'ятовування емоційних слів), а також зниження когнітивних здатностей при III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції (зниження запам'ятовування емоційних і нейтральних слів).

Встановили, що у III-IV клінічних стадіях ВІЛ інфекції більшість пацієнтів перебувала у стані субдепресії, що супроводжувалася високим рівнем тривожності (порівняно з умовно здоровими особами $P < 0,001$).

Результати психологічних тестів вказують на те, що жоден з них не може бути переконливим доказом нейрокогнітивної дисфункції. Тому для об'єктивної оцінки ймовірних нейрокогнітивних розладів доцільно використовувати комплекс нейропсихологічних тестів.

При поглибленні імунодефіциту встановили загальне погіршення когнітивних функцій (GDS-тест), короткочасної та оперативної пам'яті, здатності до концентрації уваги, розуміння зверненої мови, сприйняття мови на

слух і в письмовому вигляді, праксису (коротка шкала оцінки психічного статусу MMSE), такі особи гірше виконували тест малювання годинника і повільніше – пробу Шульте.

Нейропсихологічне дослідження пацієнтів з ВІЛ-інфекцією і здорових осіб показало, що хворі достовірно гірше виконують пробу Шульте, тест „Літеральні асоціації”, тобто переважно є порушення уваги, психічного темпу, швидкості мови. Також у ВІЛ-інфікованих частіше виявляються розлади зорово-просторових функцій (за результатами тесту малювання годинника), порівняно зі здоровими особами і порушення пам'яті. Останні в більшості випадків є вторинними, у результаті послаблення уваги. Виявлені зміни відповідають легким і помірним когнітивним порушенням нейродинамічного характеру.

При поглибленні імунодефіциту нейродинамічні порушення наростають в основному за рахунок уповільнення швидкості розумових процесів. При цьому послаблення уваги і зниження темпу мовної активності змінюються незначно. Крім цього, при поглибленні імунодефіциту посилюються зорово-просторові порушення і мнестичні розлади.

Встановили, що за відсутності АРТ когнітивні порушення при ВІЛ-інфекції прогресують.

За даними матеріалами опубліковано [284, 289, 290, 292, 294].

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ КІЛЬКОСТІ CD4⁺-ЛІМФОЦИТІВ У КРОВІ ТА НАВАНТАЖЕННЯ ВІЛ У ПАРНИХ ЗРАЗКАХ КРОВІ Й ЛІКВОРУ ОСІБ БЕЗ ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИХ НЕВРОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ

5.1. Результати визначення досліджуваних показників у ВІЛ- інфікованих пацієнтів

У дослідженні взяли участь 116 пацієнтів, з них 4 особи обстежувалися в динаміці дворазово, 2 хворих – триразово. Парні зразки крові й ліквору відбирали у пацієнтів під час кожного візиту. Всього проаналізували 124 парні зразки крові та СМР (табл. 5.1).

Таблиця 5.1. – Середні значення досліджуваних показників у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (за даними першого візиту)

Показник	Середнє значення* (95 % ДІ)
Кількість CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові (клітин/мкл, n=116)	112 (78-146)
Рівень навантаження ВІЛ у крові (lg копій РНК/мл, n=116)	5,2 (5,0-5,4)
Рівень навантаження ВІЛ у СМР (lg копій РНК/мл, n=116)	3,8 (3,6-4,1)

* – у зв'язку з відсутністю нормального розподілу отриманих показників тут і далі вказані зрізані середні величини.

Результати визначення кількості CD4⁺-лімфоцитів у крові, рівнів навантаження ВІЛ у плазмі крові та СМР вдалося отримати для усіх 124 парних зразків.

Кількість CD4⁺-лімфоцитів у крові становила від 1 клітини/мкл до 846 клітин/мкл. Навантаження ВІЛ у плазмі крові коливалося від невизначального рівня (нижче за межу аналітичної чутливості тесту 1,60 lg

копій РНК/мл) до 6,82 lg копій РНК/мл, у лікворі – від невизначального рівня до 6,14 lg копій РНК/мл.

Результати проведених досліджень показали, що рівень навантаження ВІЛ у лікворі варіює в такому ж широкому діапазоні, як і в крові.

5.2. Навантаження ВІЛ у спинномозковій рідині на тлі антиретровірусної терапії

Серед обстежених пацієнтів 18 отримували антиретровірусні препарати на момент участі в дослідженні, 87 хворих ніколи раніше не приймали АРВП. З метою вивчення впливу АРТ на досліджувані показники був проведений порівняльний аналіз вмісту CD4⁺-лімфоцитів у крові і рівнів навантаження ВІЛ у плазмі крові та СМР у групах пацієнтів з різним досвідом прийому терапії (табл. 5.2). За нашими спостереженнями, у хворих, які отримують АРТ, різниця між навантаженням ВІЛ у плазмі крові та СМР була значно менша, ніж в осіб, які не приймали АРВП.

У ряді хворих на тлі тривалого (більше 6 міс.) прийому АРВП виявлялися дискордантні результати, коли кількість вірусу в лікворі перевищувала його концентрацію у крові (рис. 5.1). У групі пацієнтів, які тривало приймають АРТ, ознаки ураження ЦНС були виявлені у 71,4 % випадків (5/7). За даними наукових публікацій, для таких хворих характерне повільне зниження вірусного навантаження у СМР на фоні АРТ [278].

Результати дослідження рівня навантаження ВІЛ у крові та лікворі пацієнтів до і на фоні АРТ показали, що прийом АРВП приводить до зниження кількості вірусу і в крові, і в лікворі, проте динаміка супресії вірусів у цих біологічних рідинах значно розрізняється. У пацієнтів, які отримують АРТ, різниця між навантаженнями ВІЛ у крові й лікворі була значно менша, ніж у нелікованих пацієнтів, досягаючи негативних значень у групі хворих з досвідом прийому препаратів більше 6 міс. У зв'язку з недостатньою кількістю пацієнтів, обстежених проспективно до і після призначення АРТ, неможливо встановити орієнтовні терміни настання супресії реплікації ВІЛ у СМР.

Таблиця 5.2. – Показники вмісту CD4⁺-лімфоцитів у крові та концентрації ВІЛ у крові й лікворі залежно від досвіду прийому антиретровірусних препаратів (зрізані середні величини з 95 % ДІ, n=105)

Досвід прийому АРВП	Концентрація ВІЛ у крові (lg копій РНК/мл)	Концентрація ВІЛ у СМР (lg копій РНК/мл)	Різниця між концентрацією ВІЛ у крові та СМР (lg копій РНК/мл)	Кількість CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові (клітин/мкл)
Ніколи не приймали АРВП (n=87)	5,3 (5,1-5,5)*	3,8 (3,6-4,1)	1,5 (1,3-1,8)*	95 (56-134)
Розпочали АРТ (n=11)	3,3 (2,6-4,0)*	3,1 (1,8-4,4)	0,4 (-0,2-0,9)*	155 (62-248)
Тривало приймають АРВП (n=7)	1,5 (0,1-3,0)*	1,6 (0-3,2)**	-0,5 (-1,0-0,1)*	268 (152-384)**

Примітки: * – статистично значущі відмінності між усіма групами (P<0,05, критерій Манна-Уїтні);

** – статистично значущі відмінності між групою пацієнтів, які тривало приймають АРВП, і групами осіб, які ніколи не отримували АРВП, а також розпочали АРТ (P<0,05, критерій Манна-Уїтні).

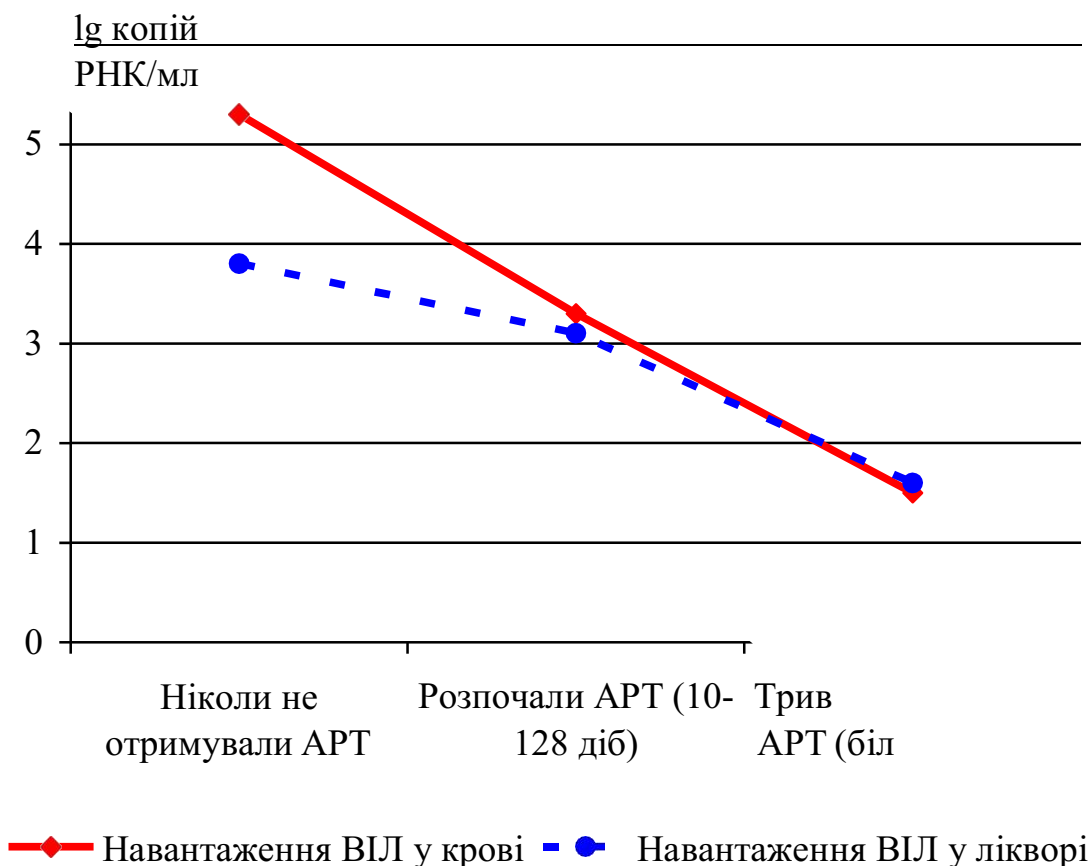


Рис. 5.1. – Середні показники навантаження ВІЛ у крові та СМР у групах пацієнтів з різним досвідом прийому АРВП.

5.3. Аналіз взаємозв'язку між досліджуваними показниками, тривалістю та стадією ВІЛ-інфекції

Оскільки прийом антиретровірусних препаратів має значний вплив на вміст CD4⁺-лімфоцитів у крові і рівень вірусного навантаження, як у крові, так і в лікворі, для подальшого статистичного аналізу використали результати, отримані у пацієнтів, які не мали досвіду прийому АРВП (табл. 5.3).

У результаті аналізу був виявлений статистично значущий зворотний взаємозв'язок показників навантаження ВІЛ у крові й кількості CD4⁺-лімфоцитів – $r=-0,626\dots-0,678$ при $P<0,001$. Крім того, простежується чітка середньої сили позитивна кореляція між рівнем вірусемії та клінічною стадією ВІЛ-інфекції – $r=0,414\dots0,451$ при $P<0,01$, а також тривалістю недуги – $r=0,391\dots0,430$ при $P<0,01$. Кількість CD4⁺-лімфоцитів очікувано перебувала у

зворотній слабкій кореляції з клінічною стадією ВІЛ-інфекції ($r=-0,084\dots-0,129$, $P<0,05$) та її тривалістю ($r=-0,116\dots0,202$, $P<0,05$, рис. 5.2). Відповідно між рівнями вірусного навантаження у крові та лікворі встановили пряму кореляцію середньої сили ($r=0,342$, $P<0,01$, рис. 5.3).

Таблиця 5.3. – Статистична залежність між досліджуваними лабораторними показниками і деякими клінічними характеристиками ВІЛ-інфекції (в елементах таблиці вказані значення коефіцієнта кореляції Спірмена, $n=87$)

Показник	Навантаження ВІЛ у крові	Навантаження ВІЛ у СМР	Кількість CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові
Навантаження ВІЛ у крові	-	0,30*	-0,35*
Навантаження ВІЛ у СМР	0,30*	-	0,14
Кількість CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові	-0,35*	0,14	-
Тривалість захворювання	0,12	0,16	-0,48*
Клінічна стадія ВІЛ-інфекції	0,24*	0,14	-0,51*

Примітка. * – статистично значущий зв'язок між показниками ($P<0,05$, непараметричний однофакторний дисперсійний аналіз).

У групі осіб, які не отримували АРТ ($n=87$), вірусне навантаження у крові коливалося від 2,6 до 6,9, становлячи в середньому 5,3 lg копій РНК/мл (95 % ДІ 5,1-5,5), у СМР – від невизначального рівня до 5,9 lg копій РНК/мл, в середньому – 3,8 lg копій РНК/мл (95 % ДІ 3,6-4,1, табл. 5.2). В середньому у крові вірусне навантаження було вище, ніж у СМР, на 1,5 lg копій РНК/мл ($P<0,05$). Зростання вірусного навантаження у крові на 1 lg копій РНК/мл відповідало зростанню навантаження ВІЛ у СМР тільки на 0,36 lg (непараметрична регресія, $P<0,05$).

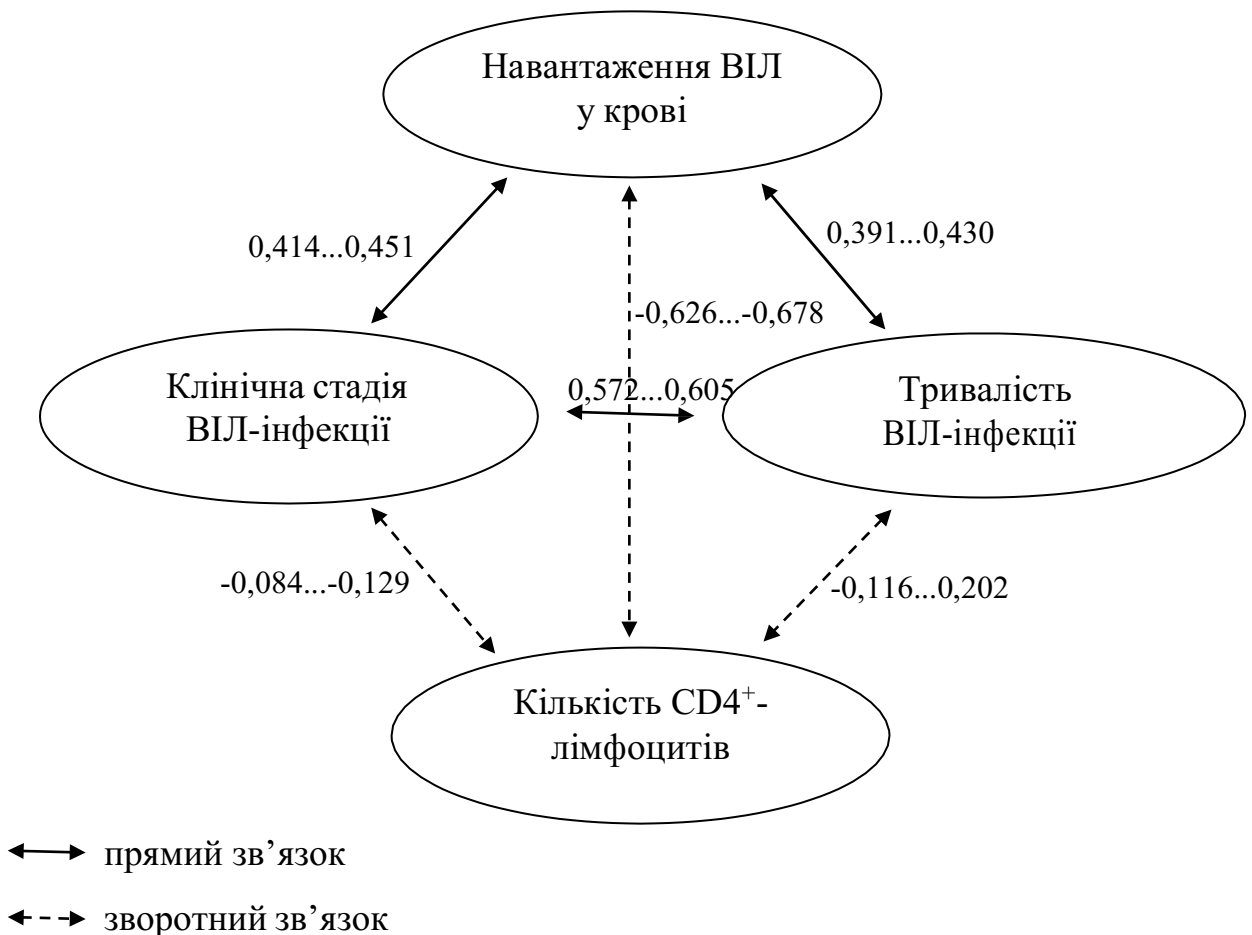


Рис. 5.2. – Кореляція між показниками навантаження ВІЛ у крові, кількості CD4⁺-лімфоцитів, клінічною стадією і тривалістю недуги.

Переважання рівня навантаження ВІЛ у крові над кількістю ВІЛ у СМР було виявлене у більшості хворих – 89,7 % (78/87). Проте серед цих пацієнтів у 25,6 % (20/78) спостерігалось значне збільшення різниці між рівнями навантаження ВІЛ у крові та СМР порівняно із середнім значенням: від 2,6 lg копій РНК/мл і більше, аж до повної відсутності вірусу у СМР на тлі великої кількості ВІЛ у крові (4,2 lg копій РНК/мл). Серед цих хворих тільки в одного (5,0 %) були виявлені ознаки ураження ЦНС.

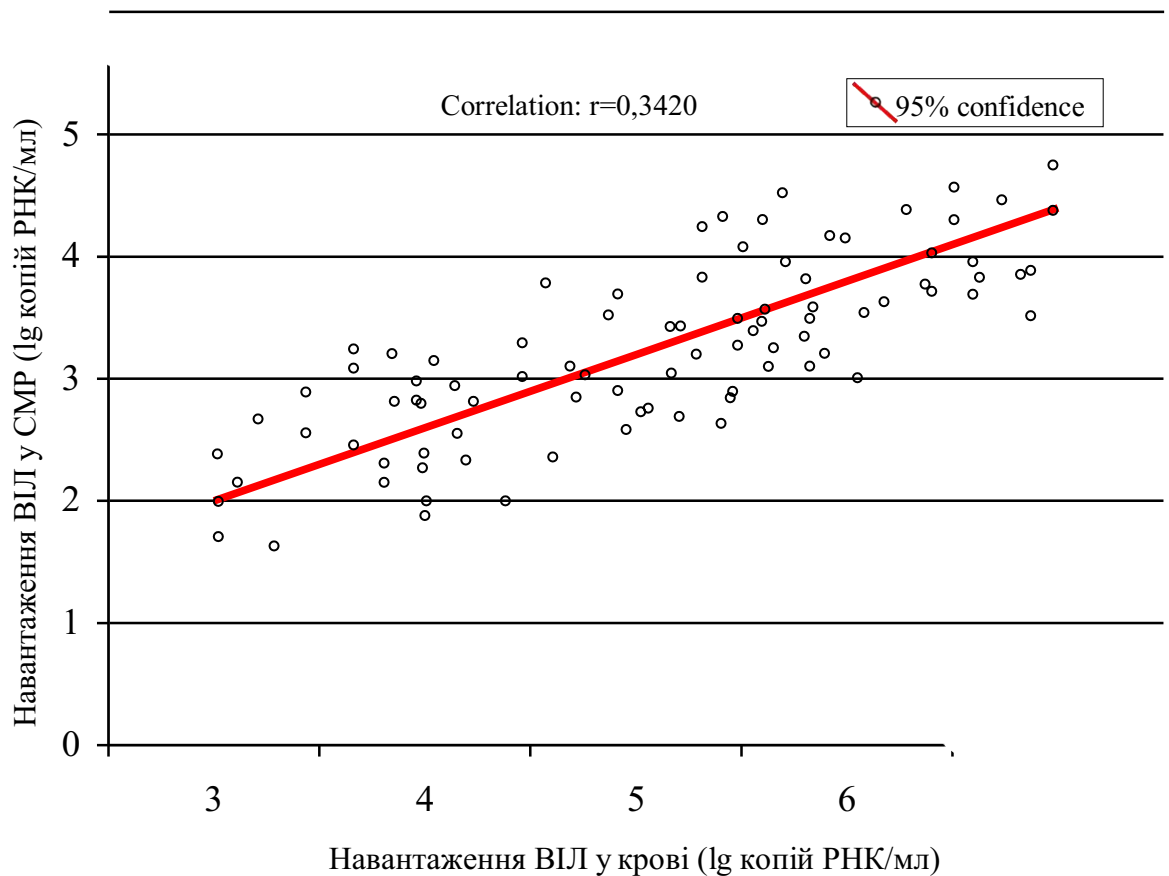


Рис. 5.3. – Графік співвідношення рівнів вірусного навантаження у зразках ліквору і крові пацієнтів, які не отримували АРТ (непараметрична регресія із зоною 95 % довірчого інтервалу, n=87).

В інших 10,3 % (9/87) пацієнтів, які не отримували АРВП, кількість вірусів у СМР була рівною або перевищувала вірусне навантаження у крові (враховуючи величину стандартного відхилення 0,25 lg, отриманого виробником при валідації тест-системи і вказаного в інструкції). З них 77,8 % (7/9) належали до когорти осіб з ознаками ураження ЦНС.

Таким чином, навантаження ВІЛ у крові було в середньому вище на 1,5 lg копій РНК/мл, ніж у СМР. У 25,6 % хворих були виявлені значні відмінності від середнього значення різниці між рівнями навантаження ВІЛ у крові та СМР. Скорочення різниці між кількістю ВІЛ у крові та лікворі спостерігалось переважно у пацієнтів з клінічними ознаками ураження ЦНС.

Резюме

У 116 хворих на ВІЛ-інфекцію дослідили парні зразки крові й ліквору на підставу встановлення рівня вірусного навантаження в обох біологічних рідинах, а також кількості CD4⁺-лімфоцитів у крові.

Встановили, що у хворих, які отримують АРТ, різниця між навантаженням ВІЛ у плазмі крові та СМР була значно менша, ніж в осіб, які не приймали АРВП.

Прийом АРВП приводить до зниження кількості вірусу і в крові, і в лікворі, проте динаміка супресії вірусів у цих біологічних рідинах значно розрізняється. У пацієнтів, які отримують АРТ, різниця між навантаженнями ВІЛ у крові й лікворі була значно менша, ніж у нелікованих пацієнтів, досягаючи негативних значень у групі хворих з досвідом прийому препаратів більше 6 міс.

У пацієнтів, які не отримували АРВП, виявили статистично значущий зворотний взаємозв'язок показників навантаження ВІЛ у крові й кількості CD4⁺-лімфоцитів – $r=-0,626\dots-0,678$ при $P<0,001$. Крім того, простежується чітка середньої сили позитивна кореляція між рівнем вірусемії та клінічною стадією ВІЛ-інфекції – $r=0,414\dots0,451$ при $P<0,01$, а також тривалістю недуги – $r=0,391\dots0,430$ при $P<0,01$. Кількість CD4⁺-лімфоцитів очікувано перебувала у зворотній слабкій кореляції з клінічною стадією ВІЛ-інфекції ($r=-0,084\dots-0,129$, $P<0,05$) та її тривалістю ($r=-0,116\dots0,202$, $P<0,05$). Відповідно між рівнями вірусного навантаження у крові та лікворі встановили пряму кореляцію середньої сили ($r=0,342$, $P<0,01$).

У групі зазначених осіб вірусне навантаження у крові коливалося від 2,6 до 6,9, становлячи в середньому 5,3 lg копій РНК/мл (95 % ДІ 5,1-5,5), у СМР – від невизначального рівня до 5,9 lg копій РНК/мл, в середньому – 3,8 lg копій РНК/мл (95 % ДІ 3,6-4,1). В середньому рівень вірусемії перевищував вірусне навантаження у СМР на 1,5 lg копій РНК/мл ($P<0,05$). Зростання вірусного навантаження у крові на 1 lg копій РНК/мл відповідало зростанню навантаження ВІЛ у лікворі тільки на 0,36 lg (непараметрична регресія,

$P < 0,05$).

У 25,6 % хворих були виявлені значні відмінності від середнього значення різниці між рівнями навантаження ВІЛ у крові та СМР. Скорочення різниці між кількістю ВІЛ у крові та лікворі спостерігалось переважно у пацієнтів з клінічними ознаками ураження ЦНС.

За даними матеріалами опубліковано [287, 293, 295]

РОЗДІЛ 6

ДОСЛІДЖЕННЯ ПАРНИХ ЗРАЗКІВ КРОВІ ТА СПИННОМОЗКОВОЇ РІДИНИ У ХВОРИХ З ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИМИ НЕВРОЛОГІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ

6.1. Зв'язок між наявністю ВІЛ-асоційованого ураження центральної нервової системи, кількістю CD4⁺-лімфоцитів у крові, рівнем навантаження ВІЛ у плазмі крові та лікворі

Задля вивчення взаємозв'язку результатів виконаних досліджень з наявністю у пацієнтів ВІЛ-асоційованих нейрокогнітивних порушень для подальшого статистичного аналізу були відібрані результати, отримані у хворих, які не мали досвіду прийому АРВП, щоб виключити вплив терапії на рівень цих показників.

Наявність у пацієнта клінічних ознак ураження ЦНС була достовірно взаємозв'язана з рівнем навантаження ВІЛ у лікворі (логістична регресія, $P < 0,001$) і не пов'язана з вмістом CD4⁺-лімфоцитів або рівнем навантаження ВІЛ у крові (логістична регресія, $P > 0,05$).

При порівнянні результатів досліджень пацієнтів із симптомами ураження ЦНС і без них були виявлені статистично значущі відмінності. У пацієнтів з неврологічними розладами рівень навантаження ВІЛ у СМР був у середньому вищий на 1,5 lg копій РНК/мл ($P < 0,001$), незважаючи на те, що середні показники кількості CD4⁺-лімфоцитів і навантаження ВІЛ у крові в обох групах хворих не відрізнялися (табл. 6.1). Різниця між навантаженням ВІЛ у крові й лікворі пацієнтів з неврологічними порушеннями становила всього 0,8 lg копій РНК/мл.

Слід зазначити, що середня тривалість ВІЛ-інфекції в групі осіб з нейрокогнітивними порушеннями виявилася вища, що відображає зростання ризику виникнення нейрокогнітивних розладів зі збільшенням тривалості захворювання за відсутності антиретровірусної терапії.

Таблиця 6.1. – Середні величини кількості CD4⁺-лімфоцитів у крові, а також навантаження ВІЛ у крові та СМР в групах пацієнтів з неврологічними порушеннями і без них (за даними першого візиту пацієнтів, які не отримували АРВП (n=87))

Показник	Пацієнти з неврологічними порушеннями, середня величина з 95 % ДІ (n=28)	Пацієнти без неврологічних порушень, середня величина з 95 % ДІ (n=59)	P-рівень, однофакторний дисперсійний аналіз, критерій Манна-Уїтні
Кількість CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові (клітин/мкл)	75 (16-135)	101 (43-158)	P>0,05
Концентрація ВІЛ у крові (lg копій РНК/мл)	5,7 (5,3-6,0)	5,2 (4,9-5,5)	P>0,05
Концентрація ВІЛ у лікворі (lg копій РНК/мл)	4,9 (4,6-5,3)	3,4 (3,1-3,7)	P<0,001
Різниця між концентраціями ВІЛ у крові та СМР (lg копій РНК/мл)	0,8 (0,3-1,2)	1,8 (1,5-2,1)	P<0,001
Тривалість ВІЛ-інфекції (роки)	10,5 (8,2-11,7)	4,6 (2,8-6,7)	P<0,01

Виконаний аналіз показав, що, незважаючи на схожі показники вмісту CD4⁺-лімфоцитів і кількості ВІЛ у крові, у ВІЛ-інфікованих хворих з клінічними ознаками ураження ЦНС рівень навантаження ВІЛ у СМР на 1,5 lg копій РНК/мл більший, порівняно з пацієнтами без симптомів порушення функцій ЦНС (P<0,001). Різниця між навантаженням ВІЛ у крові та лікворі за

наявності нейрокогнітивних порушень скорочувалася до 0,7 lg копій РНК/мл порівняно з 1,8 lg копій РНК/мл у групі осіб без ознак ураження ЦНС. Наявність ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС статистично не пов'язана з вмістом CD4⁺-лімфоцитів або рівнем навантаження ВІЛ у крові.

6.2. Оцінка клінічної інформативності тестування рівня навантаження ВІЛ у спинномозковій рідині для діагностики ВІЛ-асоційованого ураження центральної нервової системи

Оскільки була встановлена статистична залежність між рівнем навантаження ВІЛ у лікворі та виявленням ознак ураження ЦНС, далі оцінили можливість застосування визначення кількості ВІЛ у СМР для лабораторної діагностики ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС. Оцінка діагностичної ефективності застосування результатів тестів, що вивчаються, і вибір тесту з більшою дискримінуючою здатністю для діагностики ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС проводилися з побудовою кривих оперативної характеристики кожного лабораторного тесту (ROC-криві) для виявлення методу з найбільшою площею під кривою (AUC) [62]. Аналіз кривої оперативної характеристики лабораторного тесту (ROC-крива) показав, що метод визначення кількості ВІЛ у СМР має добру клінічну інформативність (AUC=0,85 – „дуже добра прогностична модель”, P<0,001) для виявлення у хворих ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС (рис. 6.1).

Визначення порогу клінічного рішення при інтерпретації результатів дослідження, тобто числового значення кількості ВІЛ у лікворі, що є критерієм наявності ознак ураження ЦНС, проводилося за допомогою індексу Юдена. Був встановлений рівень навантаження ВІЛ у СМР, при якому спостерігалось оптимальне співвідношення діагностичної чутливості та специфічності тесту. Статистичний аналіз показав, що рівень навантаження ВІЛ у зразку ліквору, який рівний або перевищує 4,00 lg копій РНК/мл (10 000 копій РНК/мл), свідчив про значну вірогідність наявності у пацієнтів ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС (P<0,001).

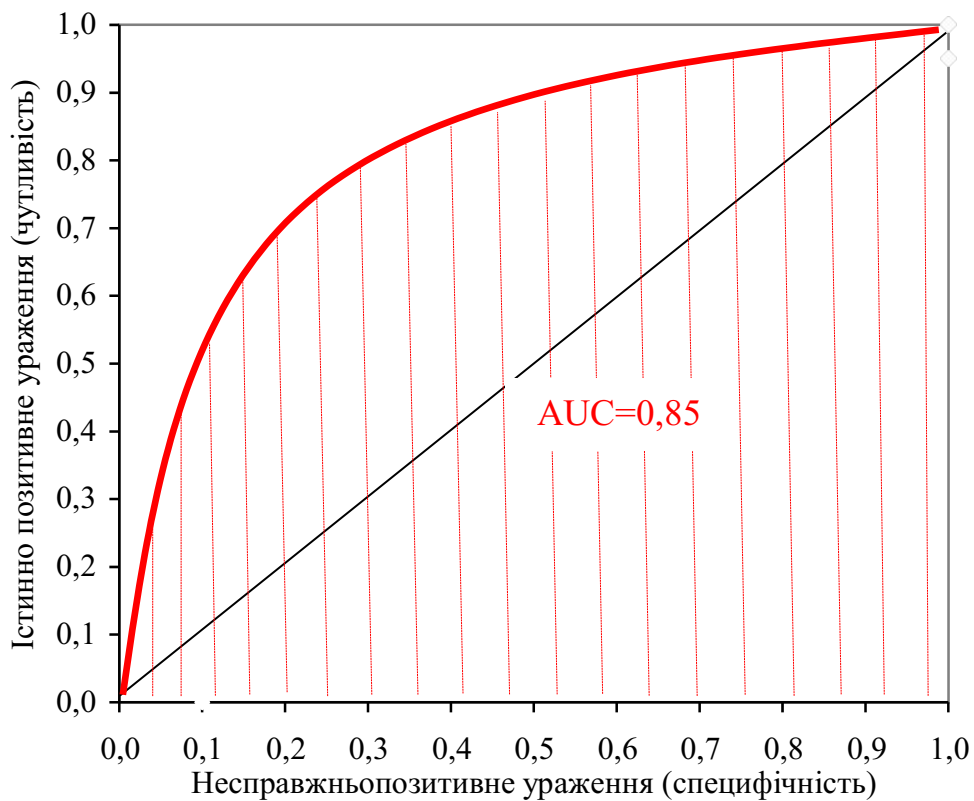


Рис. 6.1. – ROC-крива інформативності методу визначення кількості ВІЛ у СМР для виявлення у хворих ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС, побудована за допомогою електронного статистичного пакету NCSS (AUC=0,85 – „дуже добра прогностична модель”, $P < 0,001$).

Визначення навантаження ВІЛ у СМР з порогом ухвалення клінічного рішення на рівні 4,00 lg копій РНК/мл мало такі характеристики діагностичного лабораторного тесту (табл. 6.2):

1. Виявлення у лікворі рівня навантаження ВІЛ, що рівний або перевищує 4,00 lg копій РНК/мл (10 000 копій РНК/мл), володіло діагностичною чутливістю 74 % і діагностичною специфічністю 82 % відносно наявності у пацієнта ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС.

Таблиця 6.2. – Характеристика визначення рівня навантаження ВІЛ у СМР як лабораторного тесту для діагностики ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС

(позитивний результат визначається як навантаження ВІЛ у СМР, що дорівнює або перевищує 4,00 lg копій РНК/мл)

Характеристики діагностичного тесту	Значення
Діагностична чутливість, %	74 %
Діагностична специфічність, %	82 %
Позитивна прогностична цінність, %	72 %
Негативна прогностична цінність, %	86 %
Діагностична ефективність тесту, %	80 %
Відношення правдоподібності для позитивного результату	4,8
Відношення правдоподібності для негативного результату	0,3
Відношення шансів ($P < 0,001$)	17,2 (95 % ДІ 6,4-47,7)

2. Вірогідність виявлення у хворого ВІЛ-асоційованого нейрокогнітивного розладу (прогностична цінність позитивного результату) при навантаженні ВІЛ у СМР, що рівна або перевищує 4,00 lg копій РНК/мл, склала 72 %.

3. Вірогідність відсутності у хворого ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС (прогностична цінність негативного результату) при навантаженні ВІЛ у СМР менше 4,00 lg копій РНК/мл склала 86 %.

4. Діагностична ефективність тесту (відсоток істинних результатів до загального числа отриманих результатів) склала 80 %. Істинність результатів, тобто наявність або відсутність ураження ЦНС, визначали за клінічними критеріями.

5. Ймовірність виявити ВІЛ-асоційоване ураження ЦНС при навантаженні ВІЛ у СМР ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що дорівнює або більше 4,00 lg копій РНК/мл, в 4,8 разу вища, ніж отримати такий же результат за відсутності нейрокогнітивних порушень (відношення правдоподібності для позитивного результату).

6. Шанси виявити ВІЛ-асоційоване ураження ЦНС при навантаженні ВІЛ у лікворі ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що дорівнює або більше 4,00 lg копій

РНК/мл, в 17,2 разу вищі, ніж діагностувати нейрокогнітивні порушення у пацієнтів з вірусним навантаженням у СМР менше 4,00 Іg копій РНК/мл (відношення шансів OR, $P < 0,001$).

Таким чином, методика визначення рівня навантаження ВІЛ у зразках спинномозкової рідини може застосовуватися для оптимізації алгоритму діагностики ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС, диференційної діагностики з нейрокогнітивними порушеннями неінфекційної етіології. Порогом ухвалення клінічного рішення є рівень навантаження ВІЛ у зразку СМР, який дорівнює або перевищує 4,00 Іg копій РНК/мл, що свідчить про значну вірогідність наявності у пацієнта ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС. Високий ступінь асоціації рівня навантаження ВІЛ у лікворі, що перевищує 4,00 Іg копій РНК/мл, з наявністю ознак ураження ЦНС вимагає подальшого вивчення як показання для призначення АРТ.

Резюме

На підставі дослідження 87 хворих на ВІЛ-інфекцію, які не мали досвіду прийому АРВП, встановили, що наявність у пацієнта клінічних ознак ураження ЦНС була достовірно взаємозв'язана з рівнем навантаження ВІЛ у лікворі (логістична регресія, $P < 0,001$) і не пов'язана з вмістом $CD4^+$ -лімфоцитів або рівнем навантаження ВІЛ у крові (логістична регресія, $P > 0,05$).

У пацієнтів з неврологічними розладами рівень навантаження ВІЛ у СМР був у середньому вищий на 1,5 Іg копій РНК/мл ($P < 0,001$), незважаючи на те, що середні показники кількості $CD4^+$ -лімфоцитів і навантаження ВІЛ у крові в обох групах хворих не відрізнялися. Різниця між навантаженням ВІЛ у крові й лікворі пацієнтів з неврологічними порушеннями становила всього 0,8 Іg копій РНК/мл.

Середня тривалість ВІЛ-інфекції в групі осіб з нейрокогнітивними порушеннями виявилася вища, що відображає зростання ризику виникнення нейрокогнітивних розладів зі збільшенням тривалості захворювання за відсутності АРТ.

Незважаючи на схожі показники вмісту CD4⁺-лімфоцитів і кількості ВІЛ у крові, у ВІЛ-інфікованих хворих з клінічними ознаками ураження ЦНС рівень навантаження ВІЛ у СМР на 1,5 lg копій РНК/мл більший, порівняно з пацієнтами без симптомів порушення функцій ЦНС (P<0,001). Різниця між навантаженням ВІЛ у крові та лікворі за наявності нейрокогнітивних порушень скорочувалася до 0,7 lg копій РНК/мл порівняно з 1,8 lg копій РНК/мл у групі осіб без ознак ураження ЦНС. Наявність ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС статистично не пов'язана з вмістом CD4⁺-лімфоцитів або рівнем навантаження ВІЛ у крові.

Шляхом побудови кривих оперативної характеристики певного лабораторного тесту (ROC-криві) і виявлення найбільшої площі під кривою (AUC) оцінили діагностичну ефективність застосування результатів тестів й обирали тест з більшою дискримінуючою здатністю для діагностики ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС.

Статистичний аналіз показав, що рівень навантаження ВІЛ у зразку ліквору, який рівний або перевищує 4,00 lg копій РНК/мл (10 000 копій РНК/мл), свідчив про значну вірогідність наявності у пацієнтів ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС (P<0,001).

Визначення навантаження ВІЛ у СМР з порогом ухвалення клінічного рішення на рівні 4,00 lg копій РНК/мл мало такі характеристики діагностичного лабораторного тесту:

1. Виявлення у лікворі рівня навантаження ВІЛ, що рівний або перевищує 4,00 lg копій РНК/мл (10 000 копій РНК/мл), володіло діагностичною чутливістю 74 % і діагностичною специфічністю 82 % відносно наявності у пацієнта ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС.

2. Вірогідність виявлення у хворого ВІЛ-асоційованого нейрокогнітивного розладу при навантаженні ВІЛ у СМР, що рівна або перевищує 4,00 lg копій РНК/мл, склала 72 %.

3. Вірогідність відсутності у хворого ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС при навантаженні ВІЛ у СМР менше 4,00 lg копій РНК/мл склала 86 %.

4. Діагностична ефективність тесту склала 80 %. Істинність результатів, тобто наявність або відсутність ураження ЦНС, визначали за клінічними критеріями.

5. Ймовірність виявити ВІЛ-асоційоване ураження ЦНС при навантаженні ВІЛ у СМР ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що дорівнює або більше 4,00 Іг копій РНК/мл, в 4,8 разу вища, ніж отримати такий же результат за відсутності нейрокогнітивних порушень.

6. Шанси виявити ВІЛ-асоційоване ураження ЦНС при навантаженні ВІЛ у лікворі ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що дорівнює або більше 4,00 Іг копій РНК/мл, в 17,2 разу вищі, ніж діагностувати нейрокогнітивні порушення у пацієнтів з вірусним навантаженням у СМР менше 4,00 Іг копій РНК/мл ($P < 0,001$).

Таким чином, методика визначення рівня навантаження ВІЛ у зразках спинномозкової рідини може застосовуватися для оптимізації алгоритму діагностики ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС, диференційної діагностики з нейрокогнітивними порушеннями неінфекційної етіології. Порогом ухвалення клінічного рішення є рівень навантаження ВІЛ у зразку СМР, який дорівнює або перевищує 4,00 Іг копій РНК/мл, що свідчить про значну вірогідність наявності у пацієнта ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС.

За даними матеріалами опубліковано [286, 291].

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Актуальність. ВІЛ-інфекція є значною медико-соціальною проблемою сучасного світу, якій приділяється велика увага. У рамках Стратегії ООН на 2016-2030 рр. визначено 17 основних цілей сталого розвитку світу. Третя ціль визначає завдання до 2030 р., що слід покласти край таким епідеміям, як СНІДу, туберкульозу, малярії, тропічних хвороб тощо [49]. За даними UNAIDS, на початок 2019 р. у світі:

- 79 % ВІЛ-позитивних людей знали про свій ВІЛ-статус (75 % – на початок 2018 р., 70 % – на початок 2017 р.);

- 78 % людей з тих, хто знав про свій ВІЛ-позитивний статус, отримали лікування (79 % – на початок 2018 р., 77 % – на початок 2017 р.);

- 86 % людей з тих, хто отримали лікування, досягли невизначального рівня ВІ менше 1000 РНК копій/мл (81 % – на початок 2018 р., 80 % – на початок 2017 р.) [1].

Епідемія ВІЛ-інфекції у Європейському регіоні охопила 2 млн людей, проте кожна п'ята людина, яка живе з ВІЛ, не знає про свій ВІЛ-позитивний статус. Сучасні тенденції вказують на те, що Регіон не зможе забезпечити виконання цілей ВООЗ/UNAIDS до 2020 р. на шляху досягнення Цілей сталого розвитку.

У 2014 р. ухвалена нова стратегія ЮНЕЙДС щодо прискорення заходів у відповідь на ВІЛ/СНІД (Fast Track), яка запропонувала нові цільові показники у припиненні глобальної пандемії ВІЛ-інфекції в період до 2020 року, а саме, 90-90-90 та до 2030 року – 95-95-90 [251]. Це означає, що 90/95 % людей, які живуть із ВІЛ, будуть знати про свій ВІЛ-позитивний статус, 90/95 % людей, які знають свій ВІЛ-позитивний статус, отримуватимуть АРТ та в 90 % людей, які її вживатимуть, рівень навантаження ВІЛ повинен бути невизначальним. У контексті глобальної мети до зупинки епідемії визначена відповідна мета і для України [5].

Це захворювання тісно пов'язане з великою кількістю медичних, соціально-психологічних, правових, економічних і політичних питань.

Ураження нервової системи, передусім головного мозку, є однією з найважливіших проблем, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією, адже за частотою ураження ВІЛом нервова система займає друге місце після імунної. Неврологічні прояви характерні для кожної стадії інфекційного процесу і спостерігаються у 50-80 % хворих [87,90,260,272]. Ураження нервової системи первинно у 7,2 % пацієнтів. НейроСНІД – провідний клінічний синдром у 30 % пацієнтів [74,264].

У 2017 р. ВІЛ-інфекція була діагностована майже у 160 тис. осіб (20,0 на 100 тис. населення) – це найвищий рівень за всю історію реєстрації нових випадків ВІЛ-інфікування протягом року.

Щорічно в Регіоні понад 80 % осіб з вперше в житті встановленим ВІЛ-позитивним статусом виявлені на Сході. У двох країнах – Російська Федерація і Україна – реєструється 75 % (РФ-65 %, Україна – 10 %) від усіх нових випадків Регіону та 92 % (РФ – 80 %, Україна – 12 %) від нових випадків, виявлених на Сході.

Щоденно у світі інфікується ВІЛом близько 7 тис. осіб, 9 осіб з 10 не знали про зараження до обстеження [104,113,205]. Щодня в Україні офіційно реєструється 52 нові випадки інфікування. Вісім людей щоденно помирає в Україні через СНІД [1].

За результатами моделювання, оціночна чисельність, людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), в Україні на кінець 2018 р. становила 240 тис. осіб (220-260 тис.). Після стрімкого збільшення кількості ЛЖВ впродовж 15 років, починаючи з 2005 р., загальна чисельність майже не змінюється і коливається в межах 220-240 тис. людей з незначним приростом після 2016 р.

Зокрема, на підконтрольних Уряду територіях чисельність ЛЖВ становить 198,78 тис., на решті територій (АР Крим, м. Севастополь та тимчасово неконтрольовані Урядом України території Донецької та Луганської областей) – близько 41,2 тис. ЛЖВ. Виходячи з отриманих результатів моделювання,

загалом в Україні 70 тис. людей (40-80 тис.) мають невизначений діагноз ВІЛ-інфекції і перебувають за межами медичного спостереження [12].

Враховуючи психотравмуючий характер інформації про серопозитивність до ВІЛ для кожного конкретного індивідуума і тривалий латентний період, що передуює розвитку вторинних захворювань, пов'язаних з імуносупресією, пограничні нервово-психічні розлади (невротичні, афектні, особистісні, органічні) можуть бути протягом багатьох років єдиними клінічними проявами хвороби, на які повинні бути спрямовані лікувально-реабілітаційні заходи, покликані сприяти підвищенню соціальної адаптації осіб, інфікованих ВІЛ. Це зумовлює актуальність вивчення пограничних нервово-психічних розладів на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції.

ВІЛ-інфекція унікальна за своїм впливом на фізичне і психічне здоров'я людини. З одного боку, це пов'язано із залученням до патологічного процесу різних органів і систем залежно від тропності того чи іншого опортуністичного агента [21]. З другого боку, психічне здоров'я при ВІЛ-інфекції піддається дії „потрійного удару” у вигляді нейротропного ефекту самого вірусу, психогенного ефекту, пов'язаного зі сприйняттям цього захворювання як „ганебної плями”, нозогенного – у зв'язку з наростанням астенічного синдрому при прогресуванні хвороби.

У медичній літературі найповніше висвітлений патогенетичний аспект неврологічних і психіатричних уражень при ВІЛ-індукованому когнітивно-моторному комплексі або комплексній СНІД-деменції [25] та опортуністичних захворювань ЦНС на пізніх стадіях захворювання [14]. Для цих станів розроблені різні топічні та патогенетичні класифікації й детально вивчений ступінь прогресу органічних психічних розладів при розвитку ВІЛ-інфекції [99, 125].

Публікуються дані про частоту депресивних і стресіндукованих невротичних розладів у ВІЛ-інфікованих [133,223]. Є роботи про зв'язок ВІЛ-інфекції із соціальною невлаштованістю – безробіттям, бідністю, проституцією, кримінальною та адиктивною поведінкою [8,185].

Різноманітність психічних феноменів від психотичних розладів до СНІД-фобії, описаних при або у зв'язку з ВІЛ-інфекцією, не дозволяють до кінця уявити їх клінічну картину і структуру, особливо на ранніх стадіях недуги. Наприклад, описані психогенні невротичні та соматогенні розлади у ВІЛ-інфікованих, автори [19,186] рідко кваліфікують за МКХ-10, створюючи певні методологічні труднощі. Незважаючи на те, що ВІЛ-інфекція часто асоціюється з наркоманією і проміскуїтетом, в літературі недостатньо висвітлені особистісні та органічні психічні розлади у ВІЛ-позитивних осіб. Немає даних про розвиток ВІЛ-індукованого когнітивного дефіциту на вже наявному „несприятливому ґрунті”: травматична хвороба ЦНС, наркоманії. Не розглядається вплив синдрому зниження рівня особи при органічних психічних розладах на формування психогенних розладів, пов'язаних із самим фактом серопозитивності до ВІЛ.

Центральна нервова система – один з найбільш об'ємних і клінічно значущих резервуарів ВІЛ в інфікованому організмі. Завдяки широкому застосуванню антиретровірусної терапії випадки ВІЛ-асоційованої деменції спостерігаються нині значно рідше, проте поширеність нейрокогнітивних розладів середнього і легкого ступеня залишається високою, досягаючи рівня 50 % і більше [11,15,32]. ГЕБ перешкоджає не лише вільному переходу ВІЛ з крові в тканини ЦНС і назад, але й утруднює проникнення лікарських препаратів. Ці особливості створюють умови для вибіркової реплікації та селекції стійких варіантів ВІЛ у ЦНС на тлі низької концентрації антиретровірусних препаратів [169].

Тривале збереження неврологічних порушень, що часто виявляється у хворих на тлі антиретровірусної терапії і супресії ВІЛ у крові, примушує шукати нові підходи для оцінки ступеня ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС і оптимізації схеми терапії. Нині немає алгоритму лабораторної діагностики ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС і моніторингу ефективності лікування при нейрокогнітивних порушеннях у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Отже оцінка кількості ВІЛ у різних біологічних субстратах є важливою

складовою дослідження патогенетичних механізмів розвитку ВІЛ-інфекції та еволюції вірусу в інфікованому організмі, а також сприяє створенню ефективніших методів діагностики і лікування цього захворювання.

У світовій науковій літературі трапляються результати досліджень, спрямованих на вивчення особливостей реплікації ВІЛ у клітинах ЦНС і патогенезу ВІЛ-асоційованих нейрокогнітивних розладів, у тому числі із застосуванням вірусологічних методів аналізу спинномозкової рідини (СМР) [189,203]. Результати, отримані різними науковими групами, значно розрізняються.

В Україні подібні дослідження не проводились, а зарубіжні дослідження виконувалися з використанням біологічних зразків пацієнтів, інфікованих субтипами ВІЛ, які в Україні не отримали широкого розповсюдження.

Клінічна інформативність вірусологічних досліджень СМР для оцінки ступеня тяжкості ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС досі не доведена. У світі немає зареєстрованих тест-систем для оцінки навантаження ВІЛ у СМР, і ці методи діагностики не застосовуються в клінічній практиці.

Таким чином, у світлі несприятливої епідеміологічної ситуації з ВІЛ-інфекції в Україні має велике значення вивчення клінічних особливостей ураження нервової системи у ВІЛ-інфікованих осіб. Слід зазначити, що паралельно з питаннями раннього виявлення і профілактики цього захворювання актуальним є питання про адекватну діагностику ураження нервової системи і лікування наявного неврологічного дефіциту.

Усе зазначене стало обґрунтуванням виконання цієї роботи, мета якої – визначити клінічні особливості пограничних нервово-психічних і когнітивних розладів у хворих на ВІЛ-інфекцію, оцінити клініко-діагностичне значення визначення рівня навантаження ВІЛ у парних зразках спинномозкової рідини і крові таких осіб.

Для досягнення вказаної мети поставлені наступні основні завдання дослідження:

1. Вивчити фактори, що передували розвитку пограничних нервово-

психічних розладів у ВІЛ-позитивних пацієнтів у I клінічній стадії недуги (мікросоціальних, особистісних, нозогенних).

2. Виявити клінічні особливості пограничних нервово-психічних розладів та їх структуру на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції.

3. Дослідити прояви ВІЛ-асоційованої нейрокогнітивної дисфункції та оцінити вплив антиретровірусної терапії на динаміку неврологічних порушень.

4. Провести порівняльний аналіз рівня вірусного навантаження в парних зразках плазми крові та ліквору, а також оцінити взаємозв'язок кількості ВІЛ у спинномозковій рідині і вмісту CD4-лімфоцитів у крові.

5. Проаналізувати взаємозв'язок між вмістом CD4-лімфоцитів у крові, рівнем вірусного навантаження в крові й лікворі та наявністю клінічних ознак ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС.

6. Оцінити клініко-діагностичне значення визначення рівня навантаження ВІЛ у зразках ліквору від хворих на ВІЛ-інфекцію.

З метою вивчення факторів, що передували розвитку ВІЛ-асоційованих ПНПР, виявлення їх клінічних особливостей та структури на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції обстежили представників двох груп – основної (86 пацієнтів) та порівняння (43 особи). Критеріями відбору пацієнтів в основну групу була наявність ВІЛ-інфекції у I клінічній стадії захворювання і пограничної психічної патології, віковий інтервал від 18 до 60 років, відсутність психотичних розладів і деменції, пов'язаних з ВІЛ або іншими причинами. У групу порівняння були відібрані пацієнти, в яких первинний скринінговий тест на ВІЛ-інфекцію (імунохімічний аналіз, ІФА) виявився позитивним, однак подальше обстеження не підтвердило наявності антитіл до ВІЛ (несправжньопозитивний скринінговий тест).

В основній групі було обстежено 86 пацієнтів (67,4 % чоловіків, 32,6 % жінок), у групі порівняння – 43 особи (69,8 % чоловіків, 30,2 % жінок). Середній вік основної групи становив $(32,6 \pm 6,8)$ року, групи порівняння – $(30,8 \pm 7,5)$ року. Статевий і віковий склад досліджуваних груп статистично не відрізнявся ($P > 0,05$).

Як основні дослідницькі методи використовували: клініко-психопатологічний (оцінка психопатологічних симптомів, станів і синдромів після отримання пацієнтом інформації про серопозитивність до ВІЛ і протягом наступних двох років); клінічний (оцінка соматичного статусу); параклінічний (лабораторно-інструментальний); психологічний (проведення психометричних досліджень); клініко-катамнестичний (ретроспективний аналіз медичної документації) і статистичний.

Пограничні нервово-психічні розлади на I клінічній стадії ВІЛ-інфекції. Відомо, що при будь-якій соматичній хворобі можливі психопатологічні прояви пограничного рівня [30]. Це обґрунтовує необхідність „зближення” сучасної психіатрії та загальної медицини. У медичній літературі є дані про виявлення пограничних психічних розладів (невротичних, афектних і органічних) на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції [230]. Невротичні розлади у таких осіб описані у вигляді окремих синдромів: тривожного, астеничного, депресивного та їх поєднань, без спроби систематизації й адаптації уявлень, що склалися, до МКХ-10. Це створює певні методологічні складнощі [236]. Афектні розлади в основному розглядаються з позиції їх частоти при ВІЛ-інфекції, без достатнього висвітлення клінічних особливостей, характеру зниження афекту, тяжкості соматичного компонента депресії [105]. В аспекті органічних психічних розладів найкраще вивчений прогресуючий когнітивний дефіцит [96]. У той же час астеничні, емоційні, вольові порушення в структурі психо-органічного синдрому досліджені недостатньо.

При клініко-психопатологічному обстеженні ми встановили, що усі 100,0 % пацієнтів основної групи страждають клінічно вираженими ПНПР. У групі порівняння зазначена симптоматика проявлялася у $(67,4 \pm 7,1)$ % осіб ($P < 0,001$) і характеризувалися відносно легшою клінікою.

У групі порівняння ПНПР виявлені у 29 – $(67,4 \pm 7,1)$ % осіб ($P < 0,001$) і характеризувалися відносно легшою клінікою. У структурі виявлених ПНПР у пацієнтів основної групи і групи порівняння визначали органічні психічні розлади – $(32,6 \pm 5,1)$ % і $(25,6 \pm 6,7)$ % відповідно ($P > 0,05$); розлади зрілої

особистості та поведінкові розлади – $(27,9 \pm 4,8)$ % і $(11,6 \pm 4,9)$ % ($P < 0,05$), невротичні розлади – $(12,7 \pm 3,6)$ % і $(16,3 \pm 5,6)$ % ($P > 0,05$), розлади настрою – афектні розлади – $(5,8 \pm 2,5)$ % і $(4,7 \pm 3,2)$ % ($P > 0,05$). Крім того, в основній групі у $(20,9 \pm 4,4)$ % осіб були діагностовані поєднані психічні порушення: комбінація розладів особистості з органічними – $(38,9 \pm 11,5)$ %, невротичними – $(33,3 \pm 11,1)$ %, афектними – $(11,1 \pm 7,4)$ % симптомами і коморбідними органічними і афектними порушеннями – $(16,7 \pm 8,8)$ %.

У групі порівняння психічні розлади поєднувалися всього у $(7,0 \pm 3,9)$ % пацієнтів (порівняно з основною групою $P < 0,01$).

Для встановлення впливу ВІЛ-інфекції на психічне здоров'я пацієнтів вивчили чинники, що передували зараженню: преморбідні особливості особи, спосіб життя ВІЛ-позитивних осіб, мікросоціальні психогенні шкідливості та нозологічна коморбідність.

Результати нашого дослідження доводять, що ВІЛ-позитивні пацієнти – це переважно адиктивні особи з деструктивним преморбідним фоном. Предикторами розвитку адиктивного процесу в них є порушена структура батьківської сім'ї, її дисфункціональний характер, негармонійний тип виховання і зловживання батьками алкоголем. Результати нашого дослідження збігаються з даними інших авторів [7,15,39]. Вплив цих факторів ризику в розвитку адиктивного процесу простежується як в основній групі, так і в групі порівняння, оскільки і в одній і в другій є носії адиктивної поведінки. Але ВІЛ-інфіковані більшою мірою, ніж особи з несправжньо-позитивним тестом на ВІЛ-інфекцію піддавалися в дитинстві фізичному насильству, девіантна поведінка у них була більш протиправною і в них був значніший „автодеструктивний драйв” [17] у вигляді „соматичної насиченості”: вищий відсоток реєстрації захворювань, що передаються статевим шляхом, вірусних гепатитів, травм.

Психологічне тестування проводили для визначення типологічних особливостей особистості, виявлення акцентуації і визначення особистісної тривожності – тобто факторів ризику в розвитку пограничних нервово-психічних розладів [43]. За результатами психометричного дослідження в

багатофакторному опитувачі Р. Б. Кеттелла встановлено, що пацієнти основної групи замкнутіші, емоційно більш нестійкі, непостійні, підозрілі, егоцентричні, тривожні, ранимі, вразливі, напружені та фрустровані, порівняно з представниками групи порівняння. ВІЛ-інфіковані більш недисципліновані та імпульсивні, ніж особи з ВІЛ-негативним статусом. Також у них нижчі показники інтелекту.

Особистісну тривожність, як стійку характеристику людини, ми визначали за шкалою Ч. Л. Спілберга - Ю. Л. Ханіна. У ході дослідження встановили, що показник особистісної тривожності хворих на ВІЛ-інфекцією становить $(48,36 \pm 0,87)$, у групі порівняння – $(39,14 \pm 0,66)$ ($P < 0,05$). Таким чином, ВІЛ-позитивні пацієнти – це психологічно уразливі особи з високим рівнем особистісної тривожності, з дисгармонійним складом характеру, емоційно нестійкі. Для них характерна наявність таких якостей як імпульсивність, підозрілість, егоцентричність у поєднанні з тривожністю, вразливістю, напруженістю і фрустрованістю.

У результаті тестування за характерологічним опитувачем К. Леонгарда встановлено, що у $(90,7 \pm 3,1)$ % пацієнтів основної групи та $(30,2 \pm 7,0)$ % представників групи порівняння виявлена різна акцентуація характеру ($P < 0,001$). Причому у $(72,1 \pm 4,8)$ % акцентуєваних у преморбіді ВІЛ-інфікованих осіб і всього лише $(7,0 \pm 3,9)$ % представників групи порівняння виявлений поєднаний їх прояв ($P < 0,001$). В основній досліджуваній групі найчастіше реєструються збудлива, тривожна і застрягаюча акцентуація характеру та різні їх поєднання. Саме зазначені типи акцентуації реєструються достовірно частіше, ніж у групі порівняння ($P < 0,05-0,001$). Статистично вагомої різниці між іншими характерологічними типами (гіпертимним, дистимним, афективно-лабільним, афективно-екзальтованим, емотивним, демонстративним і педантичним) ВІЛ-інфікованих та осіб з несправжньо-позитивним скринінговим тестом не виявили ($P > 0,05$).

Відхилення від норми відразу декількох шкал, отриманих при інтерпретації результатів тестування за К. Леонгардом, дозволяє думати про глибшу

особистісну патологію, ніж просто акцентуація характеру. Це знайшло підтвердження при проведенні клініко-психологічного обстеження, в результаті якого встановлено, що $(32,6 \pm 5,1)$ % ВІЛ-позитивних пацієнтів мають органічні психічні розлади, $(27,9 \pm 4,8)$ % – різні розлади особистості, і $(20,9 \pm 4,4)$ % – коморбідні розлади у вигляді поєднання органічних розладів з особистісними, невротичними і афектними симптомами. Результати психологічного тестування за К. Леонгардом у будь-якому разі є попередніми і не замінюють клініко-психопатологічного методу діагностики.

При проведенні психологічного дослідження на виявлення депресивних порушень за шкалою Т. І. Балашової у пацієнтів основної групи відсоток осіб, які мають депресивні порушення, достовірно вищий, ніж у групі порівняння: $(10,5 \pm 3,3)$ % хворих проти $(2,3 \pm 2,3)$ % відповідно ($P < 0,05$). Числовий еквівалент депресії достовірно вищий у хворих на ВІЛ-інфекцію, порівняно з особами із несправжньо-позитивним скринінговим тестом на ВІЛ – $(74,3 \pm 1,3)$ і $(59,7 \pm 1,2)$ відповідно ($P < 0,05$).

Розлади зрілої особистості та поведінкові розлади реєструються у хворих на ВІЛ-інфекцію достовірно частіше, ніж у групі порівняння: $(27,9 \pm 4,8)$ % проти $(11,6 \pm 4,9)$ % відповідно ($P < 0,05$).

Найбільша частина особистісної патології у хворих на ВІЛ-інфекцію припадала на істеричні розлади – $(9,3 \pm 3,1)$ %. Значно менша частка осіб з дисоціальними – $(4,7 \pm 2,3)$ % та емоційно-нестабільними – $(3,5 \pm 2,0)$ % розладами особистості. Лише в одному випадку зареєстровані розлади типу залежної особистості. У групі порівняння істеричний, дисоціальний, емоційно-нестабільний розлад реєструється з подібною частотою. Винятком є змішані та інші розлади особистості – $(9,3 \pm 3,1)$ % осіб основної групи, які реєструються тільки у ВІЛ-позитивних пацієнтів і забезпечують статистичну відмінність сумарного показника.

Враховуючи високий відсоток органічних психічних розладів у ВІЛ-позитивних, ми провели психологічне дослідження когнітивних функцій у пацієнтів основної групи і групи порівняння. Серед ВІЛ-інфікованих у

(85,7±6,6) % страждає пам'ять і у (92,9±4,9) % – увага, в контрольній групі ці показники становили (45,5±15,0) і (54,5±15,0) % відповідно (в обох випадках $P < 0,05$).

Таким чином виявлена психічна патологія залежить від преморбідного фону і впливу ВІЛ-інфекції. Зокрема у преморбідних психічно гармонійних осіб після отримання інформації про інфікування ВІЛ формуються невротичні та афектні розлади.

Переважаання органічних психічних розладів у пацієнтів в досліджених групах пояснюється тим, що ВІЛ-інфекція нашаровується на попередній преморбідний фон, змінений вживанням психоактивних речовин, черепномозковими травмами і хронічними соматичними захворюваннями (хронічні гепатити В і/або С, венеричні хвороби).

Частота розладів зрілої особистості обумовлюється несприятливими мікросоціальними факторами в дитячо-підлітково-юнацькому віці та патологічним розвитком особистості після інфікування ВІЛом.

Вплив ВІЛ-інфекції на психічне здоров'я пацієнтів проявляється в достовірно частішому „нашаруванні” органічних, невротичних, афектних порушень на наявні розлади особистості.

Враховуючи зазначене, вважаємо, що вже у I клінічній стадії недуги усі ВІЛ-інфіковані пацієнти потребують комплексну психотерапевтичну підтримку.

ВІЛ-асоційовані нейрокогнітивні порушення. На другому етапі роботи, спрямованої на виявлення порушень когнітивних функцій під впливом ВІЛ-інфекції, основним лімітуючим фактором була згода пацієнта на проведення спинномозкової пункції. Критеріями виключення були вік менше 18 років і старше 60 років, черепномозкові травми і психічні розлади до інфікування ВІЛом, ознаки органічного захворювання ЦНС, теперішня залежність від психоактивних речовин, гострі соматичні захворювання, вагітність.

Діагностику (у т.ч. спинномозкову пункцію), лікування, отримання інформованої згоди і включення пацієнтів у дослідження ми здійснювали

самостійно. Клінічну діагностику симптомів ураження ЦНС виконував лікар-невролог. При діагностиці нейрокогнітивних розладів враховували результати психологічного тестування пацієнтів із застосуванням вже згаданих тестів.

На цьому етапі роботи в дослідженні взяли участь 116 осіб, з них 4 хворих обстежувалися в динаміці дворазово, 2 пацієнти – триразово. У 45 пацієнтів (38,8 %) були виявлені клінічні ознаки ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС (енцефаліт, менінгоенцефаліт, енцефалопатія, судомний синдром, мозочкова атаксія, дистальна сенсорна полінейропатія, помірне зниження нейрокогнітивних функцій при психологічному тестуванні та ін.).

Поширеність у популяції когнітивних розладів, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією, є однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем, що зумовлюють порушення адаптації у професійній, громадській і побутовій сферах [42]. Доцільність якомога раннього виявлення когнітивних порушень не викликає сумнівів, оскільки своєчасне проведення адекватної терапії дозволяє істотно поліпшити прогноз ВІЛ-інфекції [187]. Успішна реалізація патогенетичної терапії ВІЛ-інфекції, що призводить до когнітивних порушень, повинна спиратися на знання найбільш ранніх доманіфестних або доклінічних проявів захворювання. У зв'язку з цим необхідно якомога раніше встановити наявність когнітивних порушень, а також уточнити їх характер і генез [106].

Ступінь когнітивних розладів дуже варіабельний – від мінімальної дисфункції до деменції [131]. Діагностика когнітивних розладів ґрунтується переважно на виявленні порушень вищих коркових функцій. Проте безсумнівна перевага терміну в тому, що він покликаний витіснити концепцію «альцгеймеризації» деменції і відкриває можливості більш активної і патогенетично виправданої терапії на недементній стадії ВІЛ-інфекції, оскільки в міру прогресування недуги інтелектуально-мнестичні розлади стають більш значущими [184].

Відомо, що когнітивні порушення займають друге місце серед захворювань центральної нервової системи, я призводять до втрати працездатності і є одними з розповсюджених психічних розладів [97].

Украї актуальною для інфекціоністів, неврологів і лікарів інших спеціальностей у вік наявності сучасних технологій є своєчасна діагностика і терапевтична корекція когнітивних порушень у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, що приведе до покращання якості їх життя і соціального функціонування у суспільстві.

Ми встановили, що у 22,4 % хворих на ВІЛ-інфекцію при психологічному тестуванні виявляються клінічні ознаки ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС у вигляді помірного зниження нейрокогнітивних функцій. На подібну частоту таких розладів вказують й інші дослідники [7,110].

Відомо, що частота нейрокогнітивних порушень у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією в 3-10 разів більша, ніж в загальній популяції. Відомими клінічними проявами ВІЛ-асоційованих нейрокогнітивних порушень є деменція, моторні порушення та порушення поведінки. Ці клінічні розлади мають різний ступінь тяжкості – від безсимптомного нейрокогнітивного порушення і легкого нейрокогнітивного розладу до найтяжчої ВІЛ-асоційованої деменції. Загальна поширеність ВІЛ-асоційованих нейрокогнітивних порушень практично не змінилася і складає біля 50 %, якщо порівнювати періоди до і після ери АРТ. Однак, в еру АРТ поширеність найтяжчої форми, тобто ВІЛ-асоційованої деменції, зменшилася з 18 до 5 %, тоді як показник безсимптомних і легких порушень збільшився – з 12 до 17 % і з 20 до 28 %, відповідно [7,160].

Незалежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції, пацієнти скаржилися на забудькуватість, неуважність, труднощі підбору слів при розмові, стомлюваність, зниження працездатності, біль голови, запаморочення несистемного характеру (порівняно з контрольною групою за усіма зазначеними клінічними критеріями різниця статистично достовірна – $P < 0,05-0,001$).

При дослідженні неврологічного статусу виявляли мінімальну вогнищеву неврологічну симптоматику у вигляді симптомів орального автоматизму і вестибулярно-атактичних розладів ($P < 0,05-0,001$). Усі ВІЛ-інфіковані з неврологічною симптоматикою в анамнезі не мали жодних органічних

захворювань, тобто причиною нейропатії була саме ВІЛ-інфекція. Встановили, що з наростанням ступеня імунодефіциту кількість осіб з легкими когнітивними порушеннями зростає.

Отримані нами дані суперечать відомостям інших дослідників. Так, за допомогою спеціальних скринінгових методів для визначення наявності когнітивних порушень серед пацієнтів із ВІЛ Л. Р. Шостакович-Корецька виявила, що немає вірогідного зв'язку між ступенем когнітивних порушень та стадією ВІЛ-інфекції. Аналізуючи зв'язки показників CD4⁺ та навантаження ВІЛ зі ступенем когнітивних розладів, доведено наявність вірогідного зв'язку лише з вірусним навантаженням. Також, спираючись на це дослідження, визначено, що зменшення частоти цих розладів корелювало із тривалістю АРТ [44], незалежно від вірусного навантаження [42]. Припускаємо, що зазначену розбіжність можна пояснити тим фактом, що у досліджуваних нами хворих спостерігалася пряма кореляція між навантаженням ВІЛ і клінічною стадією імунодефіциту, оскільки абсолютна більшість пацієнтів була неприхильна до АРТ.

ВІЛ потрапляє до центральної нервової системи людини невдовзі після інфікування і надалі, навіть у пацієнтів, які отримують АРТ, головний мозок перетворюється в один з головних резервуарів вірусу. На фоні ВІЛ-інфекції відбувається пошкодження нейронів, яке постійно прогресує, і крім безпосередньо ВІЛ, його білків, важливим чинником цього є імунна активація і хронічне запалення, а також деякі антиретровірусні препарати [17,174].

У міру збільшення віку пацієнтів ризик когнітивних порушень так само збільшується і поєднаний вплив старіння та ВІЛ-інфекції значно підвищує можливість розвитку нейродегенеративних уражень. Про це свідчать дані, що у пацієнтів старшого віку невдовзі після інфікування ВІЛ може значно знижуватися пам'ять, а особи середнього віку з ВІЛ-інфекцією при когнітивному тестуванні виявляються схожими на людей похилого віку (61-75 років) [17,236].

Найчастіше (практично у кожного другого пацієнта з легкими

когнітивними порушеннями) ми виявляли вестибуло-церебральний синдром, рідше – пірамідний синдром і ще рідше – екстрапірамідний синдром. Порівняно з контрольною групою за усіма зазначеними неврологічними симптомами різниця статистично вагома – $P < 0,05-0,001$.

Оцінка порушень вищих коркових функцій у I-II клінічній стадії ВІЛ-інфекції засвідчила переважні зміни в соматосенсорному гнозисі, пам'яті, увазі, значущі зміни в динамічному праксисі. ВІЛ-інфіковані у III-IV клінічній стадії порівняно з контрольною групою практично завжди поступаються у здатності зосереджувати увагу, в зоровому, соматосенсорному, слуховому гнозисі, динамічному праксисі, здатності писати, читати, запам'ятовувати передусім ряди цифр, рахувати, а також в інтелекті ($P < 0,05-0,001$).

Аналіз результатів дослідження вищих коркових функцій та емоційної сфери виявив наступне: 1) при ВІЛ-інфекції усі сфери вищої коркової діяльності зазнають суттєвих змін; 2) найзначніші зміни відзначаються у сфері пам'яті, уваги, зоровому, соматосенсорному, слуховому гнозисі, динамічному праксисі, здатності писати, читати, рахувати, а також в інтелекті; 3) у сфері уваги виявляються зміни в контрольній групі і значні порушення в досліджуваній групі; 4) мінімальні зміни в контрольній групі представлені у сферах: мови, читання, письма, інтелекту, динамічного праксису та слухового гнозису; 5) зміни емоційної сфери доводять значущість емоційного чинника у досліджуваній групі (переважне запам'ятовування емоційних слів), а також зниження когнітивних здатностей при III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції (зниження запам'ятовування емоційних і нейтральних слів).

Переважає запам'ятовування емоційних слів свідчить про значущість емоційного чинника, а статистично значуще зниження запам'ятовування емоційних і нейтральних слів при III-IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції вказує на зниження когнітивного потенціалу.

Сьогодні більшість дослідників доходить висновку, що когнітивна дисфункція при ВІЛ-інфекції – наслідок розмноження вірусу та імунної активації у нервовій тканині [223].

Крім того, когнітивні порушення можуть бути також обумовлені тривалим вживанням психоактивних препаратів. Адже, за даними деяких авторів, зловживання алкоголем і наркотиками серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів може досягати до 50 % [13].

Встановили, що у III-IV клінічних стадіях ВІЛ інфекції більшість пацієнтів перебувала у стані субдепресії, що супроводжувалася високим рівнем тривожності (порівняно з умовно здоровими особами $P < 0,001$).

Клінічні прояви ВІЛ-асоційованих нейрокогнітивних порушень можуть суттєво відрізнятися у різних пацієнтів і потребують для діагностики проведення нейрокогнітивного тестування. При цьому скринінг-тести, що використовуються в рутинній практиці, мають низьку чутливість для діагностики легких нейрокогнітивних порушень, а діагноз ВІЛ-асоційованої деменції встановлюється, як правило, методом виключення [17,198].

Результати використаних нами психологічних тестів також вказують на те, що жоден з них не може бути переконливим доказом нейрокогнітивної дисфункції. Тому для об'єктивної оцінки ймовірних нейрокогнітивних розладів доцільно використовувати комплекс нейропсихологічних тестів.

При поглибленні імунодефіциту ми встановили загальне погіршення когнітивних функцій (GDS-тест), короткочасної та оперативної пам'яті, здатності до концентрації уваги, розуміння зверненої мови, сприйняття мови на слух і в письмовому вигляді, праксису (коротка шкала оцінки психічного статусу MMSE), такі особи гірше виконували тест малювання годинника і повільніше – пробу Шульте.

Нейропсихологічне дослідження пацієнтів з ВІЛ-інфекцією і здорових осіб показало, що хворі достовірно гірше виконують пробу Шульте, тест „Літеральні асоціації”, тобто переважно є порушення уваги, психічного темпу, швидкості мови. Також у ВІЛ-інфікованих частіше виявляються розлади зорово-просторових функцій (за результатами тесту малювання годинника), порівняно зі здоровими особами і порушення пам'яті. Останні в більшості випадків є вторинними, у результаті послаблення уваги. Виявлені зміни

відповідають легким і помірним когнітивним порушенням нейродинамічного характеру.

При поглибленні імунодефіциту нейродинамічні порушення наростають в основному за рахунок уповільнення швидкості розумових процесів. При цьому послаблення уваги і зниження темпу мовної активності змінюються незначно. Крім цього, при поглибленні імунодефіциту посилюються зорово-просторові порушення і мнестичні розлади.

Ми встановили, що за відсутності АРТ когнітивні порушення при ВІЛ-інфекції прогресують.

Відомості літератури свідчать про те, що раннє призначення противірусної терапії є стримуючим чинником для патогенного впливу ВІЛ на функції ЦНС. У багатоцентровому дослідженні обсервації CHARTER було показано, що чим нижчий мінімальний рівень CD4⁺-лімфоцитів, тим вищий ризик виникнення неврологічних порушень. Цей результат привів дослідників до висновку, що ініціювати АРТ слід якомога раніше, не чекаючи падіння кількості CD4⁺-лімфоцитів до 200 клітин/мкл [111].

Дослідження кількості CD4⁺-лімфоцитів у крові та навантаження ВІЛ у парних зразках крові й ліквору осіб без ВІЛ-асоційованих неврологічних порушень. Питання реплікації і концентрації ВІЛ у різних тканинах і біологічних рідинах організму залишаються недостатньо вивченими. Вирішенню цієї проблеми перешкоджає відсутність простих, дешевих і доступних методик кількісного визначення ВІЛ у різних тканинних зразках. Нині лабораторні вірусологічні дослідження для діагностики ВІЛ-інфекції виконуються тільки в зразках крові. Важливою проблемою ВІЛ-медицини залишається оцінка ступеня тяжкості ураження різних органів і систем організму, і, передусім, ЦНС внаслідок високої поширеності нейрокогнітивних порушень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, незважаючи на широке застосування АРТ. Аналізи крові малоінформативні для діагностики ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС. Для лабораторної діагностики стану ЦНС використовують клінічні і біохімічні дослідження ліквору, але оцінити ступінь інфікованості

нервової тканини і тяжкість ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС за допомогою цих методів неможливо.

Для детальнішого вивчення питань реплікації вірусу і діагностики ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС нами були проаналізовані парні зразки СМР і крові, отримані у 116 ВІЛ-інфікованих осіб. Дослідження ліквору в поєднанні з одночасним аналізом зразків крові особливо цікаве через наявність гематоенцефалічного бар'єру, що перешкоджає вільній пенетрації вірусів з крові в тканину мозку і назад. Відособлене розмноження вірусу в тканині, що має специфічну гістологічну будову, клітинний склад, перелік і концентрації біоактивних речовин, може супроводжуватися генетичними перебудовами ВІЛ на шляху адаптації до цієї тканини. Враховуючи вибіркочу проникність ГЕБ для медикаментів, вірус також здатний формувати резистентні варіанти в цьому відділі організму й автономно реплікуватися у ЦНС.

Набори реагентів Abbott RealTime HIV-1, які ми застосовували у дослідженні, призначені для виконання аналізів у плазмі крові. Теоретично ліквор як біологічний матеріал порівняно з плазмою крові не вимагає додаткової обробки для проведення молекулярно-біологічних досліджень, оскільки не містить речовин, що здатні знизити ефективність методів екстракції РНК ВІЛ у плазмі крові. СМР близька за складом до сироватки крові й складається з 90 % води і 10 % сухої речовини. Також ліквор не містить значної кількості хімічних субстратів, здатних призвести до пригнічення ампліфікації нуклеїнових кислот (в'язкі слизисті субстрати, велика кількість ліпідів, білків, гемоглобін). Проте важливою умовою для якісного виконання молекулярно-біологічного дослідження, як і для інших видів лабораторного аналізу ліквору, є дотримання вимог до якості преаналітичного етапу дослідження. Передусім це отримання чистого зразка СМР без домішок крові. Домішки крові у зразку ліквору не лише погіршують якість отриманого на етапі пробопідготовки екстракту, що містить очищені нуклеїнові кислоти, але й утруднює інтерпретацію результатів вірусологічного дослідження, оскільки неможливо виключити

помилку, пов'язану з попаданням у зразок СМР вірусів, що циркулюють у крові.

Виконане дослідження продемонструвало, що для аналізу навантаження ВІЛ у спинномозковій рідині може бути використана стандартна методика виявлення вірусу в крові. При визначенні кількості ВІЛ у ліквору результат вдалося отримати в 100 % зразків, що свідчить про те, що цей набір реагентів може успішно застосовуватися для лабораторної діагностики навантаження ВІЛ у зразках ліквору.

Результати дослідження показали, що у хворих, які отримують АРТ, різниця між навантаженням ВІЛ у плазмі крові та СМР була значно менша, ніж в осіб, які не приймали АРВП.

Прийом АРВП приводить до зниження кількості вірусу і в крові, і в лікворі, проте динаміка супресії вірусів у цих біологічних рідинах значно розрізняється. У пацієнтів, які отримують АРТ, різниця між навантаженнями ВІЛ у крові й лікворі була значно менша, ніж у нелікованих пацієнтів, досягаючи негативних значень у групі хворих з досвідом прийому препаратів більше 6 міс.

У пацієнтів, які не отримували АРВП, виявили статистично значущий зворотний взаємозв'язок показників навантаження ВІЛ у крові й кількості CD4⁺-лімфоцитів – $r=-0,626\dots-0,678$ при $P<0,001$. Крім того, простежується чітка середньої сили позитивна кореляція між рівнем вірусемії та клінічною стадією ВІЛ-інфекції – $r=0,414\dots0,451$ при $P<0,01$, а також тривалістю недуги – $r=0,391\dots0,430$ при $P<0,01$. Кількість CD4⁺-лімфоцитів очікувано перебувала у зворотній слабкій кореляції з клінічною стадією ВІЛ-інфекції ($r=-0,084\dots-0,129$, $P<0,05$) та її тривалістю ($r=-0,116\dots0,202$, $P<0,05$). Відповідно між рівнями вірусного навантаження у крові та лікворі встановили пряму кореляцію середньої сили ($r=0,342$, $P<0,01$). Це свідчить про те, що ступінь інфікованості клітин ЦНС, можливо, перебуває у взаємозв'язку з іншими факторами, наприклад з концентрацією деяких цитокінів у тканині мозку і внутрішньоклітинними умовами розмноження вірусів. Для вивчення причин

високої концентрації ВІЛ у тканині ЦНС потрібний пошук і аналіз інших факторів або субстратів, здатних бути або каталізатором, або наслідком активної реплікації ВІЛ у клітинах мозку. Можливо, ці субстрати могли б стати об'єктом лабораторної діагностики і моніторингу ВІЛ-інфекції для оптимізації лікування і поліпшення прогнозу захворювання.

Дослідження парних зразків крові та спинномозкової рідини у хворих з ВІЛ-асоційованими неврологічними розладами. Особливості патогенезу ВІЛ-асоційованих неврологічних розладів залишаються недостатньо вивченими. Відсутній діагностичний алгоритм і система моніторингу нейрокогнітивних порушень у ВІЛ-інфікованих хворих. З цих позицій важливим завданням дослідників є обґрунтування переліку показань для спинномозкового пунктування ВІЛ-інфікованих пацієнтів і розробка спектру клініко-діагностичних досліджень зразків СМР для оцінки ступеня ураження ЦНС при ВІЛ-інфекції.

При вивченні патогенезу й розробці підходів до лабораторної діагностики ВІЛ-асоційованих уражень органів і систем організму необхідно враховувати гістологічні, фізіологічні та імунологічні особливості тканин і органів, неоднакову тропність ВІЛ до різних клітин і значну генетичну мінливість ВІЛ, в основі якої лежать висока численність вірусної популяції, швидка зміна поколінь і висока частота помилок зворотної транскриптази. Закономірним наслідком взаємодії цих характеристик будуть особливості патогенезу, клінічної симптоматики і динаміки захворювання з боку різних систем організму.

Задля встановлення взаємозв'язку результатів виконаних досліджень з наявністю у пацієнтів ВІЛ-асоційованих нейрокогнітивних порушень для подальшого статистичного аналізу були відібрані результати, отримані у 87 хворих, які не мали досвіду прийому АРВП, щоб виключити вплив терапії на рівень цих показників.

Встановили, що наявність у пацієнта клінічних ознак ураження ЦНС була достовірно взаємозв'язана з рівнем навантаження ВІЛ у лікворі (логістична

регресія, $P < 0,001$) і не пов'язана з вмістом $CD4^+$ -лімфоцитів або рівнем навантаження ВІЛ у крові (логістична регресія, $P > 0,05$).

У результаті статистичного аналізу отриманих в дослідженні даних було виявлено, що у групі осіб, які не отримували АРВП, вірусне навантаження у крові коливалося від 2,6 до 6,9, становлячи в середньому 5,3 lg копій РНК/мл (95 % ДІ 5,1-5,5), у СМР – від невизначального рівня до 5,9 lg копій РНК/мл, в середньому – 3,8 lg копій РНК/мл (95 % ДІ 3,6-4,1). В середньому рівень вірусемії перевищував вірусне навантаження у СМР на 1,5 lg копій РНК/мл ($P < 0,05$). Зростання вірусного навантаження у крові на 1 lg копій РНК/мл відповідало зростанню навантаження ВІЛ у лікворі тільки на 0,36 lg (непараметрична регресія, $P < 0,05$).

У 25,6 % хворих були виявлені значні відмінності від середнього значення різниці між рівнями навантаження ВІЛ у крові та СМР. Скорочення різниці між кількістю ВІЛ у крові та лікворі спостерігалось переважно у пацієнтів з клінічними ознаками ураження ЦНС.

Вища концентрація вірусу в СМР і, відповідно, зрушення різниці між кількістю ВІЛ в крові і СМР в менший бік спостерігалися в групі пацієнтів з ознаками ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС ($P < 0,001$). Отримані результати говорять про те, що порушення функцій ЦНС взаємозв'язане зі збільшенням реплікації ВІЛ у клітинах нервової тканини. Проте встановити першопричину великої кількості вірусу у лікворі пацієнтів з ознаками порушення функцій ЦНС в одномоментному дослідженні неможливо, оскільки велика кількість вірусів у тканині ЦНС може бути як наслідком руйнування ГЕБ, так і результатом високої реплікативної активності та значної інфікованості клітин нервової тканини. Слід зазначити, що середня тривалість ВІЛ-інфекції у групі пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями виявилася більшою, що відображає зростання ризику виникнення нейрокогнітивних розладів із збільшенням тривалості захворювання за відсутності АРТ.

Незважаючи на схожі показники вмісту $CD4^+$ -лімфоцитів і кількості ВІЛ у

крові, у ВІЛ-інфікованих хворих з клінічними ознаками ураження ЦНС рівень навантаження ВІЛ у СМР на $1,5 \lg$ копій РНК/мл більший, порівняно з пацієнтами без симптомів порушення функцій ЦНС ($P < 0,001$). Різниця між навантаженням ВІЛ у крові та лікворі за наявності нейрокогнітивних порушень скорочувалася до $0,7 \lg$ копій РНК/мл порівняно з $1,8 \lg$ копій РНК/мл у групі осіб без ознак ураження ЦНС. Наявність ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС статистично не пов'язана з вмістом $CD4^+$ -лімфоцитів або рівнем навантаження ВІЛ у крові.

Шляхом побудови кривих оперативної характеристики певного лабораторного тесту (ROC-криві) і виявлення найбільшої площі під кривою (AUC) оцінили діагностичну ефективність застосування результатів тестів й обирали тест з більшою дискримінуючою здатністю для діагностики ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС.

Статистичний аналіз показав, що рівень навантаження ВІЛ у зразку ліквору, який рівний або перевищує $4,00 \lg$ копій РНК/мл ($10\ 000$ копій РНК/мл), свідчив про значну вірогідність наявності у пацієнтів ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС ($P < 0,001$).

Визначення навантаження ВІЛ у СМР з порогом ухвалення клінічного рішення на рівні $4,00 \lg$ копій РНК/мл мало такі характеристики діагностичного лабораторного тесту:

1. Виявлення у лікворі рівня навантаження ВІЛ, що рівний або перевищує $4,00 \lg$ копій РНК/мл ($10\ 000$ копій РНК/мл), володіло діагностичною чутливістю $74\ %$ і діагностичною специфічністю $82\ %$ відносно наявності у пацієнта ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС.

2. Вірогідність виявлення у хворого ВІЛ-асоційованого нейрокогнітивного розладу при навантаженні ВІЛ у СМР, що рівна або перевищує $4,00 \lg$ копій РНК/мл, склала $72\ %$.

3. Вірогідність відсутності у хворого ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС при навантаженні ВІЛ у СМР менше $4,00 \lg$ копій РНК/мл склала $86\ %$.

4. Діагностична ефективність тесту склала $80\ %$. Істинність результатів,

тобто наявність або відсутність ураження ЦНС, визначали за клінічними критеріями.

5. Ймовірність виявити ВІЛ-асоційоване ураження ЦНС при навантаженні ВІЛ у СМР ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що дорівнює або більше 4,00 Іг копій РНК/мл, в 4,8 разу вища, ніж отримати такий же результат за відсутності нейрокогнітивних порушень.

6. Шанси виявити ВІЛ-асоційоване ураження ЦНС при навантаженні ВІЛ у лікворі ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що дорівнює або більше 4,00 Іг копій РНК/мл, в 17,2 разу вищі, ніж діагностувати нейрокогнітивні порушення у пацієнтів з вірусним навантаженням у СМР менше 4,00 Іг копій РНК/мл ($P < 0,001$).

Припускаємо, що нижчий показник прогностичної цінності позитивного результату міг бути пов'язаний і з гіподіагностикою нейрокогнітивних порушень у пацієнтів, оскільки усебічна комплексна діагностика функціонального та органічного стану ЦНС повинна включати дуже широкий спектр клінічних, психологічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження.

Призначення хворому антиретровірусних препаратів значно змінювало картину результатів лабораторних досліджень. У пацієнтів, обстежених на тлі прийому антиретровірусних препаратів, було виявлено значне скорочення різниці між кількістю ВІЛ у крові й лікворі, а у пацієнтів з тривалістю прийому АРТ більше 6 міс. спостерігався навіть вищий рівень навантаження ВІЛ у СМР, ніж у крові. У цьому дослідженні було неможливо встановити клінічну інформативність визначення вірусного навантаження в лікворі пацієнтів на фоні АРТ через недостатню кількість спостережень в динаміці до і на тлі терапії. Для вивчення динаміки падіння навантаження ВІЛ у СМР на фоні АРТ необхідно обстежувати ВІЛ-інфікованих в проспективному дослідженні, щоб встановити орієнтовні терміни настання супресії ВІЛ у СМР і, відповідно, діагностичні критерії неефективності терапії в тканині ЦНС.

Швидке падіння кількості вірусу у крові з початком АРТ пов'язують з

елімінацією не лише вільних віріонів з кров'яного русла, але й інфікованих CD4⁺-лімфоцитів – продуцентів нових віріонів, тривалість життя яких становить 1-2 доби. Проте в тканині ЦНС основними клітинами-мішенями ВІЛ є мікрогліальні клітини і периваскулярні макрофаги, тривалість життя яких, за різними даними, становить місяці й роки. Відповідно, інтегрована провірусна ДНК тривало здатна бути джерелом синтезу нейротоксичних вірусних білків і віріонів в інфікованих довгоживучих клітинах мозку.

Механізм дії антиретровірусних препаратів спрямований на припинення інфікування здорових клітин (НІЗТ, НеНІЗТ, інгібітори інтегрази і злиття, блокатори рецепторів), або веде до формування віріонів, нездатних інфікувати нові клітини (ІП), але не може зупинити продукцію вірусу і вірусних компонентів у вже інфікованих клітинах або до загибелі цих клітин. Таким чином, антиретровірусні препарати не здатні кардинально і швидко зменшити вірусне навантаження у лікворі, оскільки основними джерелами вірусу в ЦНС є клітини макрофагальної ланки, що містять провірусну ДНК, мають тривалий період життя і здатні бути джерелом нових віріонів на фоні АРТ тривалий час. Ймовірно, в клітинах ЦНС, незважаючи на терапію, може довго тривати досить активна продукція вірусів і токсичних вірусних білків, допоки пул інфікованих клітин ЦНС не зменшиться з часом за рахунок апоптозу. Відповідно, чим більший пул інфікованих клітин ЦНС, тим триваліше звільнятиметься тканина ЦНС від вірусів на фоні АРТ, і тим глибшими й стійкішими до терапії будуть порушення нейрокогнітивних функцій. Для радикального пригнічення реплікації вірусу в клітинах ЦНС та інших тривало живучих клітинах організму потрібні нові класи препаратів, які були б здатні блокувати етапи синтезу вірусних білків у клітині або сприяли б знищенню провірусної ДНК, інтегрованої в людський геном [157].

Таким чином, методика визначення рівня навантаження ВІЛ у зразках спинномозкової рідини може застосовуватися для оптимізації алгоритму діагностики ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС, диференційної діагностики з нейрокогнітивними порушеннями неінфекційної етіології. Порогом ухвалення клінічного рішення є рівень навантаження ВІЛ у зразку СМР, який дорівнює

або перевищує 4,00 Іg копій РНК/мл, що свідчить про значну вірогідність наявності у пацієнта ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС.

Підсумки виконаної роботи вказують на необхідність валідації та реєстрації тест-систем для молекулярно-біологічної діагностики ВІЛ у зразках СМР.

Враховуючи повільну позитивну динаміку нейрокогнітивних порушень у хворих на фоні АРТ і можливі відмінності в пенетрації антиретровірусних препаратів через гематоенцефалічний бар'єр, є потреба в розробці алгоритму оцінки вірусологічної ефективності АРТ в тканини ЦНС.

Отримані нові дані про клініко-лабораторну характеристику ВІЛ-асоційованих уражень центральної нервової системи з урахуванням навантаження ВІЛ у крові та спинномозковій рідині повніше висвітлюють патогенез цих захворювань і дозволяють удосконалити діагностику та окреслити перспективи лікування для корекції виявлених порушень.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі результатів комплексного клінічного, інструментального та лабораторного обстеження пацієнтів з ВІЛ-асоційованими ураженнями центральної нервової системи обґрунтоване нове вирішення важливої задачі клінічної інфектології, яка полягала у визначенні клінічних особливостей пограничних нервово-психічних і когнітивних розладів у хворих на ВІЛ-інфекцію, оцінці клініко-діагностичного значення визначення рівня навантаження ВІЛ у парних зразках спинномозкової рідини і крові таких осіб.

1. При клініко-психопатологічному обстеженні встановлено, що усі 100,0 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів страждають клінічно вираженими пограничними нервово-психічними розладами. У групі осіб з несправжньо-позитивним результатом скринінгового тесту зазначена симптоматика проявлялася у $(67,4 \pm 7,1)$ % осіб ($P < 0,001$) і характеризувалися відносно легшою клінікою.

2. Найчастіше у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією реєструються: органічні психічні розлади – $(32,6 \pm 5,1)$ %; розлади зрілої особистості та поведінкові розлади – $(27,9 \pm 4,8)$ %; поєднані психічні порушення – $(20,9 \pm 4,4)$ %; невротичні розлади – $(12,7 \pm 3,6)$ %; афектні розлади – $(5,8 \pm 2,5)$ %.

3. Клінічні ознаки ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС у вигляді помірного зниження нейрокогнітивних функцій виявляються у 22,4 % хворих на ВІЛ-інфекцію, причому з наростанням ступеня імунодефіциту кількість осіб з легкими когнітивними порушеннями зростає.

4. ВІЛ-інфекція є причиною мінімальної вогнищевої неврологічної симптоматики у вигляді симптомів орального автоматизму і вестибулярно-атактичних розладів. Практично у кожного другого пацієнта з легкими когнітивними порушеннями виявляється вестибуло-церебральний синдром, рідше – пірамідний синдром і ще рідше – екстрапірамідний синдром. Порівняно зі здоровими особами різниця у частоті усіх зазначених неврологічних симптомів статистично вагома – $P < 0,05-0,001$.

5. Когнітивні розлади у ВІЛ-інфікованих без органічних уражень центральної нервової системи в анамнезі полягають в послабленні уваги, зниженні темпу психічної і мовної активності, в зоровому, соматосенсорному, слуховому гнозисі, динамічному праксисі, здатності писати, читати, запам'ятовувати передусім ряди цифр, рахувати, а також в інтелекті ($P < 0,05 - 0,001$). Ці порушення укладаються в рамки легких когнітивних розладів. При поглибленні імунодефіциту (III-IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції) нейродинамічні порушення наростають в основному за рахунок уповільнення швидкості розумових процесів.

За відсутності антиретровірусної терапії когнітивні порушення при ВІЛ-інфекції прогресують.

6. Прийом антиретровірусних препаратів призводить до зниження кількості ВІЛ і в крові, і в лікворі, проте динаміка супресії вірусів у цих біологічних рідинах значно відрізняється. У пацієнтів, які отримують антиретровірусну терапію, різниця між навантаженнями ВІЛ у крові й лікворі була значно менша, ніж у нелікованих осіб, досягаючи негативних значень у групі хворих з досвідом прийому препаратів більше 6 міс.

7. Навантаження ВІЛ у спинно-мозковій рідині пацієнтів, які не отримували антиретровірусних препаратів, корелює з кількістю ВІЛ у крові ($r = 0,342$, $P < 0,01$) і в середньому нижче показника у крові на $1,5 \lg$ копій РНК/мл. Зростання вірусного навантаження у крові на $1 \lg$ копій РНК/мл відповідало зростанню навантаження ВІЛ у лікворі тільки на $0,36 \lg$ (непараметрична регресія, $P < 0,05$).

8. Встановили статистично значущий зворотний взаємозв'язок показників навантаження ВІЛ у крові й кількості $CD4^+$ -лімфоцитів – $r = -0,626 \dots -0,678$ при $P < 0,001$. Крім того, простежується чітка середньої сили позитивна кореляція між рівнем вірусемії та клінічною стадією ВІЛ-інфекції – $r = 0,414 \dots 0,451$ при $P < 0,01$, а також тривалістю недуги – $r = 0,391 \dots 0,430$ при $P < 0,01$. Кількість $CD4^+$ -лімфоцитів перебувала у зворотній слабкій кореляції з клінічною стадією ВІЛ-інфекції ($r = -0,084 \dots -0,129$, $P < 0,05$) та її тривалістю ($r = -0,116 \dots 0,202$, $P < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Усі ВІЛ-інфіковані пацієнти, які страждають клінічно вираженими пограничними нервово-психічними розладами, потребують комплексної психотерапевтичної підтримки вже у I клінічній стадії недуги.

2. За наявності активних скарг ВІЛ-інфікованих осіб на порушення пам'яті або інших когнітивних функцій потрібно проведення нейропсихологічного тестування для раннього виявлення когнітивної дисфункції.

Результати психологічних тестів вказують на те, що жоден з них не може бути переконливим доказом нейрокогнітивної дисфункції. Тому для об'єктивної оцінки ймовірних нейрокогнітивних розладів доцільно використовувати комплекс нейропсихологічних тестів, що дозволить оцінити когнітивні функції у повному об'ємі.

3. Для діагностики ВІЛ-асоційованого ураження центральної нервової системи у нелікованих хворих рекомендується дослідження навантаження ВІЛ у лікворі. Кількість ВІЛ у спинномозковій рідині, що рівна або перевищує 4,00 Іg копій РНК/мл, свідчить про високу вірогідність наявності ВІЛ-асоційованого ураження центральної нервової системи.

4. За відсутності поліпшення нейрокогнітивних функцій або при появі неврологічних порушень у пацієнта на тлі терапії через 24 тижні після її початку рекомендується визначення навантаження ВІЛ у спинно-мозковій рідині для оцінки вірусологічної ефективності антиретровірусної терапії в тканині центральної нервової системи.

Література

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антоненко Ж, Марциновська В. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 53. Київ: Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України; 2022. 115 с.
2. Бойко ЮІ. Пограничні нервово-психічні розлади у ВІЛ-інфікованих осіб. Інфекційні хвороби. 2022;1:52-60. doi: [10.11603/1681-2727.2022.1.13019](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.1.13019)
3. Бондаренко АВ, Гільфанова АМ, Костюченко ЛВ, Степановський ЮС, Бісюк ЮА, Лапій ФІ, та ін. Первинні імунодефіцити. Клінічна настанова, заснована на доказах. Київ; 2021. 230 с.
4. Борщов СП. Диференційна діагностика та комплексна інтенсивна терапія хворих на менінгоенцефаліти з використанням інтратекальних методів (клініко-експериментальне дослідження) [дисертація]. Київ; 2017. 278 с.
5. Бугаєнко Н, Зубко М, Марциновська В, Городецька А, Петравчук Л, Ковтун О, та ін. Оцінка поточного статусу епідеміологічного нагляду щодо смертності від ВІЛ-інфекції в Україні. Київ: Альянс громадського здоров'я; 2020. 72 с.
6. Велика О, Волосевич І, Савчук Д. Антиретровірусна терапія, коморбідність і якість життя ВІЛ-інфікованих людей старшого віку: оптимізація лікування і попередження ускладнень. Звіт за результатами дослідження. Київ; 2019. 57 с.
7. Велика О. Дослідження психічних розладів у осіб, що живуть з ВІЛ та їх вплив на прихильність до лікування. Протокол дослідження. Київ: Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України; 2019. 22 с.
8. Висоцька ОІ, Голубовська ОА. Актуальні питання протидії поширенню соціально-небезпечних гемоконтактних вірусних інфекцій в сучасній системі громадського здоров'я України: роль первинної медичної допомоги. Україна. Здоров'я нації. 2018;3:11-6.
9. Висоцький ВІ. Сучасні підходи до ведення хворих з ВІЛ-інфекцією на рівні первинної медичної допомоги. Актуальна інфектологія. 2018;6(5):73-4.

10. Волікова ОО, Шостакович-Корецька ЛР, Литвин КЮ, Кушнерова ОА, Паннікова ТМ, Донська ЮВ, та ін. Прогностичне значення $\beta 2$ -мікроглобуліну у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. В: Матеріали наук.-практ. конф. Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях; 2017 Кві 06-07; Київ. Київ; 2017, с. 25-6.

11. Гойдик ВС. Особливості клініки, патогенезу і прогнозування перебігу окремих соматичних захворювань на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції [дисертація]. Одеса; 2015. 330 с.

12. Грабовий С, Кузін І, Матюшкіна К. Марциновська В, Антоненко Ж. Національна оцінка ситуації ВІЛ/СНІД в Україні станом на початок 2021 року. Київ: Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України; 2021. 55 с.

13. Грижак ІГ. Дослідження захворюваності на СНІД в популяції ВІЛ-інфікованих осіб та вплив на неї антиретровірусної терапії. ScienceRise: Medical Science. 2017;1(9):49-52. doi: [10.15587/2519-4798.2017.91305](https://doi.org/10.15587/2519-4798.2017.91305)

14. Грижак ІГ. Ризик токсоплазмозного енцефаліту у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з різним серологічним профілем протитоксоплазмозних антитіл. ScienceRise: Medical Science. 2016;7:9-14. doi: [10.15587/2519-4798.2016.74318](https://doi.org/10.15587/2519-4798.2016.74318)

15. Євтушенко СК. Діагностика і лікування уражень нервової системи у ВІЛ-інфікованих та при первинному і вторинному нейроСНІДі. Київ; 2001. 36 с.

16. Євтушенко СК, Єфіменко ОМ. Прояви ураження нервової системи у ВІЛ-інфікованих та стратегія подальшого спостереження. Міжнародний неврологічний журнал. 2015;4:20-6. doi: [10.22141/2224-0713.4.74.2015.78207](https://doi.org/10.22141/2224-0713.4.74.2015.78207)

17. Живиця ДГ. ВІЛ-інфекція і старіння: нова проблема в еру ефективної антиретровірусної терапії. Інфекційні хвороби. 2019;3:4-9. doi: [10.11603/1681-2727.2019.3.10629](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.3.10629)

18. Живиця ДГ, Живиця ЛВ, Казека ВГ. Підвищення імунологічної ефективності високоактивної антиретровірусної терапії у хворих на ВІЛ-інфекцію за допомогою ентеросорбції. Інфекційні хвороби. 2016;1:10-3. doi: [10.11603/1681-2727.2016.1.5951](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2016.1.5951)

19. Жилка НЯ, Бацюра ГВ, Гетьман ЛІ, Дудіна ОВ, Виноградова ОА, Волгіна ОМ, та ін. Ведення пацієнта з ВІЛ-інфекцією/СНІДом сімейним лікарем. Київ; 2015. Розділ 1, Сучасні підходи до етіології, епідеміології та патогенезу ВІЛ-інфекції. Клінічна класифікація ВІЛ-інфекції; с. 54-162.

20. Зозуля ІС, Зозуля АІ, Волосовець АО. Неврологічні ускладнення СНІДу. Міжнародний неврологічний журнал. 2019;2:25-9. doi: [10.22141/2224-0713.2.104.2019.161632](https://doi.org/10.22141/2224-0713.2.104.2019.161632)

21. Кабінет Міністрів України. Про схвалення Державної стратегії у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та вірусним гепатитам на період до 2030 року [Інтернет]. Розпорядження Кабінету Міністрів України від 27 листопада 2019 р. № 1415-р. Київ; 2019[цитовано 2022 Чер 26]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1415-2019-%D1%80#Text>

22. Кирилюк СЯ, Негрич ТІ, Саноцький ЯЄ. Клінічний випадок менінговаскулярного сифілісу в поєднанні з ВІЛ-інфекцією. Запорізький медичний журнал. 2019;21(3):411-6. doi: [10.14739/2310-1210.2019.3.169221](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.3.169221)

23. Козько ВМ, Гвоздецька МГ, Соломенник ГО, Сохань АВ, Маркуш ЛІ. Активність нейрон-специфічної енолази у ВІЛ-інфікованих хворих із серозними мінінгоенцефалітами. В: Козько ВМ, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема; 2017 Тра 19; Харків. Харків; 2017, с. 63-4.

24. Козько ВМ, Зоц ЯВ, Сохань АВ, Соломенник ГО, Маркуш ЛІ. Стан деяких біохімічних показників спинно-мозкової рідини у хворих на гострі бактеріальні менінгіти. В: Козько ВМ, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема; 2017 Тра 19; Харків. Харків; 2017, с. 64-6.

25. Козьолкін ОА, Візір ІВ, Сікорська МВ. НейроСНІД. Запоріжжя; 2018. 100с.

26. Козьолкін ОА, Ревенко АВ, Медведкова СО. Хронічна запальні захворювання нервової системи. Запоріжжя; 2021. 109 с.

27. Короленко ВВ. Перспективи стратегії Harm reduction у сфері протидії поширенню ВІЛ-інфекції в Україні. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;3:5-12.
28. Кузін І, Марциновська В, Антоненко Ж. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 51. Київ: Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України; 2020. 109 с.
29. Кушнірова ОА, Шостакович-Корецька ЛР, Литвин КЮ, Шевельова ОВ. Визначення ризику розвитку ВЕБ-асоційованих лімфом у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;2:12-7. doi: [10.30978/TB2022-2-12](https://doi.org/10.30978/TB2022-2-12)
30. Левада ОА, Троян ОС. Психічні розлади із соматичними симптомами: місце в сучасних класифікаціях, дефініції, діагностика та лікування. НейроNEWS: психоневрологія та нейропсихіатрія. 2018;4-5:44-50.
31. Литвин КЮ. Бета-2-мікроглобулін у спинномозковій рідині та сироватці крові при ВІЛ-асоційованих неврологічних захворюваннях. Міжнародний медичний журнал. 2018;24(2):68-73.
32. Литвин КЮ. ВІЛ-асоційовані інфекційні ураження головного мозку: клініко-імунологічні, морфологічні характеристики, діагностика і лікування [дисертація]. Дніпро; 2019. 384 с.
33. Литвин КЮ. Діагностична значимість визначення основного білка мієліну в спинномозковій рідині при ВІЛ-асоційованих інфекціях ЦНС. Медичні перспективи. 2018;2:71-8. doi: [10.26641/2307-0404.2018.2.133941](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2.133941)
34. Литвин КЮ, Кушнірова ОА, Волікова ОО, Чухалова ІВ, Маргітіч ІМ. Клініко-лабораторна характеристика групи ВІЛ-інфікованих пацієнтів з EBV-ураженням нервової системи. Профілактична медицина. 2016;3-4(Дод):167-8.
35. Литвин КЮ. Основні характеристики та ризику ВІЛ-асоційованого туберкульозного ураження нервової системи. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018;18(2):65-9.

36. Литвин КЮ. Характеристика ВІЛ-асоційованих захворювань центральної нервової системи у госпіталізованих пацієнтів в Дніпропетровському регіоні. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;3:58-64. doi: [10.30978/tb2018-3-58](https://doi.org/10.30978/tb2018-3-58)

37. Литвин КЮ, Шостакович-Корецька ЛР, Волікова ОО. Асоціації алелей HLA-DRB1 з розвитком ВІЛ-інфекції та коморбідністю у пацієнтів зі СНІД. Вісник наукових досліджень. 2018;2:165-9. doi: [10.11603/2415-8798.2018.2.9130](https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.2.9130)

38. Литвин КЮ, Шостакович-Корецька ЛР, Волікова ОО. Генетичні варіації алелей HLA DRB1 при церебральному токсоплазмозі у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Інфекційні хвороби. 2018;2:18-24. doi: [10.11603/1681-2727.2018.2.9021](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.2.9021)

39. Литвин КЮ, Шостакович-Корецька ЛР, Волікова ОО. Предиктори розвитку ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;33(2):19–25. doi: [10.30978/TB2018-2-19](https://doi.org/10.30978/TB2018-2-19)

40. Литвин КЮ, Шостакович-Корецька ЛР, Гавриленко ЛО. Діагностичне та прогностичне значення визначення інтерферону-гамма а спинномозковій рідині при ВІЛ-асоційованих неврологічних захворюваннях. Вісник наукових досліджень. 2018;1:45-50. doi: [10.11603/2415-8798.2018.1.8742](https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.1.8742)

41. Литвин КЮ, Шостакович-Корецька ЛР. Прогнозування розвитку ВІЛ-асоційованих інфекційних захворювань центральної нервової системи з урахуванням варіацій алелей HLA-DRB1. Міжнародний медичний журнал. 2021;27(3):80-3. doi: [10.37436/2308-5274-2021-3-17](https://doi.org/10.37436/2308-5274-2021-3-17)

42. Литвин КЮ, Шостакович-Корецька ЛР, Губар ІО. Порівняльний аналіз рівня ВІЛ РНК у спинномозковій рідині та плазмі при ВІЛ-асоційованих неврологічних захворюваннях. Світ медицини та біології. 2018;3:86-91. doi: [10.26724/2079-8334-2018-3-65-86-91](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2018-3-65-86-91)

43. Литвин КЮ, Шостакович-Корецька ЛР, Губар ІО, винахідники; Литвин КЮ, Шостакович-Корецька ЛР, Губар ІО, патентовласники. Спосіб

визначення ризику смертності, переважно у ВІЛ-інфікованих суб'єктів із захворюваннями ЦНС. Патент України № 127448. 2018 Жов 25.

44. Литвин КЮ, Шостакович-Корецька ЛР, Чикаренко ЗО, Кушнірова ОА, Будаєва ІВ, Білоконь ОО. Клінічні паралелі при інфекційних захворюваннях центральної нервової системи у пацієнтів із ВІЛ. Міжнародний медичний журнал. 2020;26(1):83-7. doi: [10.37436/2308-5274-2020-1-18](https://doi.org/10.37436/2308-5274-2020-1-18)

45. Літовченко ТА, Літовченко АВ. Роль вірусних енцефалітів у розвитку епілептичних нападів і епілепсії. Міжнародний неврологічний журнал. 2021;17(2):64-71. doi: [10.22141/2224-0713.17.2.2021.229896](https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.2.2021.229896)

46. Лучинська ОВ. Взаємодія з громадськістю в системі державного управління у сфері протидії ВІЛ/СНІДу в Україні [дисертація]. Київ; 2018. 225 с.

47. Люльчук МГ. Впровадження в Україні оновленої системи індикаторів раннього запобігання медикаментозній резистентності ВІЛ. Інфекційні хвороби. 2017;1:9-15. doi: [10.11603/1681-2727.2017.1.7765](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.1.7765)

48. Малахов ВО, Потапов ОО, Личко ВС. Основи клінічної лікворології. Суми; 2016. 357 с.

49. Мальцев ДВ, Батушкін ВВ, Мішина ВВ. Ідіопатична CD4+ Т-клітина лімфопенія: клінічна картина, діагностика і лікування. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016;2:99-112.

50. Марута НО. Когнітивна дисфункція у структурі ендогенних психозів та афективних розладів: переосмислена проблема сучасної психіатрії. Здоров'я Укоаїни. Нефрологія. Психіатрія. Психотерапія. 2017;4:12.

51. Марченко ОГ, Коваль ТІ, Сизова ЛМ, Прийменко НО. Предиктори прогресування ВІЛ-інфекції до призначення та на фоні АРТ. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019;19(3):57-62. doi: [10.31718/2077-1096.19.3.57](https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.3.57)

52. Марченко ОГ. Предиктори прогресування та прогнозування розвитку СНІД-індикаторних опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на

фоні антиретровірусної терапії (ретроспективне когортне дослідження). ScienceRise: Medical Science. 2019;5:11-7. doi: [10.15587/2519-4798.2019.179650](https://doi.org/10.15587/2519-4798.2019.179650)

53. Марчук М. Когнітивна дисфункція при хворобі Альцгеймера: оцінка ефективності препаратів. НейроNEWS: психоневрологія та нейропсихіатрія. 2018;6:20-2.

54. Михайловська НС, Кулинич ТО, Антипенко ОО. Загальні підходи до ведення пацієнтів з ВІЛ-інфекцією/СНІДом в практиці сімейного лікаря. Запоріжжя; 2020. 189 с.

55. Міністерство охорони здоров'я України. Новий клінічний протокол із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 05.06.2019 № 1293 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2019[цитовано 2022 Сер 10]. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2020/07/2019_1292_dod_vil_ditdor.pdf

56. Москалюк ВД, Бойко ЮІ, Рандюк ЮО, Андрущак МО. Клінічні прояви ВІЛ-асоційованого ураження центральної нервової системи та вплив на них антиретровірусної терапії. Інфекційні хвороби. 2020;2:73-83. doi: [10.11603/1681-2727.2020.2.11288](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.2.11288)

57. Москалюк ВД, Бойко ЮІ, Рандюк ЮО, Баланюк ІВ. Когнітивні порушення при ВІЛ-інфекції. Інфекційні хвороби. 2020;3:36-43. doi: [10.11603/1681-2727.2020.3.11552](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.3.11552)

58. Москалюк ВД, Меленко СР. ВІЛ-інфекція/СНІД. Чернівці: БДМУ; 2013. 221 с.

59. Орос ММ. Когнітивні розлади у структурі неврологічних і психічних захворювань. Здоров'я України. Нефрологія. Психіатрія. Психотерапія. 2017;4:12.18-9.

60. Орос ММ, Орос ММ (мол). Венозна дисфункція та когнітивні порушення. Міжнародний неврологічний журнал. 2021;17(6):43-50. doi: [10.22141/2224-0713.17.6.2021.242235](https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.6.2021.242235)

61. Осташко СІ, Чібісова ІВ, Аваліані Н, Азарскова МВ, Андріанова ІВ, Антоняк СМ, та ін. Профілактика, діагностика та лікування опортуністичних інфекцій та супутніх хвороб у ВІЛ-інфікованих осіб. Клінічна настанова, заснована на доказах. Київ; 2017. 467 с.

62. Подаваленко АП, Куц ДВ, Петровська ОД. Характеристика епідеміологічної ситуації з ВІЛ-інфекції у різних областях України. Інфекційні хвороби. 2017;3:10-7. doi: [10.11603/1681-2727.2017.3.8221](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.3.8221)

63. Ревенко ГО, Маврутенков ВВ. Вплив ВІЛ-інфекції на В-клітинну ланку імунної системи. Вісник проблем біології і медицини. 2021;1:112-5. doi: [10.29254/2077-4214-2021-1-159-112-115](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-1-159-112-115)

64. Ревенко ГО, Маврутенков ВВ. Порушення функції В-лімфоцитів при ВІЛ-інфекції. Інфекційні хвороби. 2017;1:50-9. doi: [10.11603/1681-2727.2017.1.7772](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.1.7772)

65. Рижов ОА, Пенкін ЮМ. Статистичні методи опрацювання результатів медично-біологічних досліджень. Львів: Магнолія 2006; 2022. 160 с.

66. Рябоконт ОВ, Ушеніна НС, Фурик ОО, Савельєв ВГ, Задирака ДА, Оніщенко ТЄ. ВІЛ-інфекція. СНІД-асоційовані інфекції та інвазії. Запоріжжя; 2020. 79 с.

67. Савельєва-Кулик НО. Первинна допомога особам із ВІЛ/СНІД: рекомендації IDSA 2020. Український медичний часопис. 2020;4:1-5.

68. Селюк ММ, Козачок ММ, Селюк ОВ. Профілактика й лікування когнітивних дисфункцій з позиції ефективності й безпечності. Міжнародний неврологічний журнал. 2021;17(2):72-6. doi: [10.22141/2224-0713.17.2.2021.229897](https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.2.2021.229897)

69. Сервецький КЛ. Інфекційні хвороби. Одеса; 2012. Лекція 9, ВІЛ-інфекція. Пясецький БМ, Усиченко ОМ, Усиченко КМ. СНІД-асоційовані інфекції й інвазії; с. 175-203.

70. Сіделковський ОЛ, Федоров ПА, Марусиченко ВВ, Ігнатіщев МР. Ураження нервової системи, асоційоване з ВІЛ-інфекцією (клінічний випадок).

Міжнародний неврологічний журнал. 2020;16(8):53-6. doi: [10.22141/2224-0713.16.8.2020.221962](https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.8.2020.221962)

71. Сохань АВ. Діагностичне та прогностичне значення рівнів гормонів гіпофізарно-надниркової системи в цереброспінальній рідині хворих на гострі нейроінфекції. Запорізький медичний журнал. 2018;20(3):349-53. doi: [10.14739/2310-1210.2018.3.130521](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.3.130521)

72. Сохань АВ. Клініко-лабораторна характеристика гострих менінгококових та пневмококових нейроінфекцій у дорослих на сучасному етапі. Міжнародний медичний журнал. 2018;24(2):74- 8.

73. Сохань АВ. Менінгіти та менінгоенцефаліти: рання діагностика уражень клітин ЦНС, оцінка стану гематоенцефалічного бар'єру та метаболічних розладів [дисертація]. Харків; 2019. 325 с.

74. Сохань АВ. Полімеразна ланцюгова реакція в діагностиці гострих нейроінфекцій у дорослих. Міжнародний медичний журнал. 2016;2:93-5.

75. Стасенко Т. Лікування захворювань нервової системи: сучасний погляд на клінічні аспекти. Український медичний часопис [Інтернет]. 2018[цитовано 2022 Сер 21];4. Доступно: <https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2018/10/Nevrologi.pdf?upload=>

76. Степаненко ВІ, Іванов СВ. Сучасні тенденції щодо захворюваності на ВІЛ/СНІД у світі та в Україні: перспективні заходи вирішення проблеми. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2019;4:9-23. doi: [10.30978/UJDVK2019-4-9](https://doi.org/10.30978/UJDVK2019-4-9)

77. Сумарюк БМ. Клінічні особливості ВІЛ-асоційованої енцефалопатії. ВІМСО Journal. 2018;2018:135.

78. Талалаєв КО. Соціальні та економічні наслідки, спричинені ВІЛ-інфекцією. Polish Journal of Science. 2019;20:8-11.

79. Федяк ІО. Аналіз призначень схем антиретровірусної терапії ВІЛ-інфікованим особам в Україні. Фармацевтичний часопис. 2018;1:130-8. doi: [10.11603/2312-0967.2018.1.8696](https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.1.8696)

80. Ханюков ОО, Гашинова КЮ, Євстїгнєєв ІВ, Дитятковська ЄМ, Єгудїна ЄД, Кравченко ОІ, та ін. Імунодефіцитні стани у клінічній практиці. Дніпро; 2019. Розділ III, ВІЛ-інфекція і СНІД; с. 84-164.

81. Хиць АР. Антитретровірусна терапія: рекомендації DHHS. Український медичний часопис [Інтернет]. 2020[цитовано Чер 22];1. Доступно: <https://www.umj.com.ua/article/169680/antiretrovirusna-terapiya-rekomendatsiyi-dhhs>

82. Черненко МЄ. Когнітивні порушення при нейродегенеративній патології як показник нейропластичності у психоневрологічній моделі адаптації хворих. Міжнародний медичний журнал. 2019;25(1):77-83. doi: [10.37436/2308-5274-2019-4-17](https://doi.org/10.37436/2308-5274-2019-4-17)

83. Чібісова ІВ, Аваліані Н, Бобрік ОВ, Вайтер Ч, Воронова КВ, Габовець ТЛ, та ін. Профілактика ВІЛ-інфекції, діагностика, лікування та догляд для ключових груп населення. Клінічна настанова, заснована на доказах. Київ; 2018. 140 с.

84. Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України. Дослідження психопатологічної симптоматики в осіб, що живуть з ВІЛ та її вплив на прихильність до лікування. Звіт за результатами дослідження. Київ; 2019. 49 с.

85. Шевельова ОВ, Шостакович-Корецька ЛР, Волікова ОО, Литвин КЮ, Кушнерова ОА, Чухалова ІВ, та ін. Аналіз рівня смертності серед пацієнтів з ВІЛ/СНІДом як актуальна проблема сучасного суспільства. В: Козько ВМ, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема; 2017 Тра 19; Харків. Харків; 2017, с. 152-3.

86. Шевельова ОВ, Шостакович-Корецька ЛР, Литвин КЮ. 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;2:19-24. doi: [10.11603/1681-2786.2018.2.9363](https://doi.org/10.11603/1681-2786.2018.2.9363)

87. Шевченко ОС, Петренко ВІ, Тодоріко ЛД, Погорелова ОО. Ускладнення ВІЛ-інфекції. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;2:85-94. doi: [10.30978/TB2019-2-85](https://doi.org/10.30978/TB2019-2-85)

88. Шостакович-Корецька ЛР, Литвин КЮ, Волікова ОО, Білоконь ОО, Мішкою ІП, Чикаренко ЗО, та ін. Характеристика церебрального токсоплазмозу у пацієнтів з ВІЛ: ретроспективний аналіз 135 випадків у Дніпропетровському регіоні. Вісник наукових досліджень. 2017;4:86-90. doi: [10.11603/2415-8798.2017.4.8404](https://doi.org/10.11603/2415-8798.2017.4.8404)

89. Шостакович-Корецька ЛР, Литвин КЮ, Білоконь ОО, Мішкою ІП, Чухалова ІВ, Лесніча ОО. Особливості порушення когнітивної функції у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які знаходяться під амбулаторним наглядом. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018;1:24-9. doi: [10.11603/1681-2786.2018.1.9234](https://doi.org/10.11603/1681-2786.2018.1.9234)

90. Шостакович-Корецька ЛР, Литвин КЮ, Волікова ОО, Губар ІО, Суремченко МС, Кушнерова ОА, та ін. Рівень сироваткового бета-2-мікроглобуліну і його зв'язок з імунологічними та гематологічними показниками при прогресуванні ВІЛ-інфекції. Інфекційні хвороби. 2017;3:18-23. doi: [10.11603/1681-2727.2017.3.8222](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.3.8222)

91. Шостакович-Корецька ЛР, Литвин КЮ, Волікова ОО, Губарь ІО, Чикаренко ЗО, Кушнерова ОА, та ін. Аналіз змін сироваткового бета-2 мікроглобуліну та показників гематологічного профілю у пацієнтів з ВІЛ-асоційованими неврологічними захворюваннями. Вісник наукових досліджень. 2017;3:108-14. doi: [10.11603/2415-8798.2017.3.8092](https://doi.org/10.11603/2415-8798.2017.3.8092)

92. Шостакович-Корецька ЛР, Литвин КЮ, Чухалова ІВ, Кушнерова ОА, Волікова ОО, Дорошенко ГА, та ін. Епштейна-Барр вірусна інфекція ЦНС у пацієнтів з ВІЛ. Проблеми військової охорони здоров'я. 2016;2(45):215-21.

93. Шостакович-Корецька ЛР, Шевельова ОВ, Волікова ОО, Литвин КЮ, Кушнерова ОА. Проблемні питання проведення антиректровірусної терапії у хворих із ВІЛ-інфекцією. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2017;3:51-7. doi: [10.11603/1681-2786.2017.3.8162](https://doi.org/10.11603/1681-2786.2017.3.8162)

94. Шостакович-Корецька ЛР, Шевельова ОВ, Шевченко-Макаренко ОП. Вживання призначених первинних схем антиретровірусної терапії у хворих на ВІЛ-інфекцію. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016;1:43-6.

95. Шостакович-Корецька ЛР, Шевельова ОВ, Шевченко-Макаренко ОП. Деякі клініко-епідеміологічні аспекти виживання пацієнтів з ВІЛ-інфекцією на тлі антиретровірусної терапії. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;2:27-32. doi: [10.30978/tb2018-1-27](https://doi.org/10.30978/tb2018-1-27)

96. Ai JW, Zhang HC, Cui P, Xu B, Gao Y, Cheng Q, et al. Dynamic and direct pathogen load surveillance to monitor disease progression and therapeutic efficacy in central nervous system infection using a novel semi-quantitative sequencing platform. *Infect.* 2018;76(3):307-10. doi: [10.1016/j.jinf.2017.11.002](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.11.002)

97. Alford K, Daley S, Banerjee S, Vera JH. Quality of life in people living with HIV-associated neurocognitive disorder: A scoping review study. *PLoS One* [Internet]. 2021[cited 2022 Aug 07];16(5):e0251944. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8133427/pdf/pone.0251944.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0251944](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251944)

98. Alleg M, Solis M, Baloglu S, Cotton F, Kerschen P, Bourre B, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: MRI findings in HIV-infected patients are closer to rituximab- than natalizumab-associated PML. *Eur Radiol.* 2021;31(5):2944-55. doi: [10.1007/s00330-020-07362-y](https://doi.org/10.1007/s00330-020-07362-y)

99. Alford K, Banerjee S, Nixon E, O'Brien C, Pounds O, Butler A, et al. Assessment and Management of HIV-Associated Cognitive Impairment: Experience from a Multidisciplinary Memory Service for People Living with HIV. *Brain Sci* [Internet]. 2019[cited 2022 Jul 07];9(2):37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6406482/pdf/brainsci-09-00037.pdf> doi: [10.3390/brainsci9020037](https://doi.org/10.3390/brainsci9020037)

100. Alvarez N, Aguilar-Jimenez W, Rugeles MT. The Potential Protective Role of Vitamin D Supplementation on HIV-1 Infection. *Front Immunol* [Internet]. 2019[cited 2022 Aug 19];10:2291. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6773828/pdf/fimmu-10-02291.pdf>

doi: [10.3389/fimmu.2019.02291](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02291)

101. Angelovich TA, Hearps AC, Oda MN, Borja MS, Huynh D, Homann S, et al. Dysfunctional high-density lipoprotein from HIV+ individuals promotes monocyte-derived foam cell formation in vitro. *AIDS*. 2017;31:2331–6. doi: [10.1097/qad.0000000000001642](https://doi.org/10.1097/qad.0000000000001642)

102. Antiretroviral Therapy Cohort. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017;4:349-56. doi: [10.1016/s2352-3018\(17\)30066-8](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(17)30066-8)

103. Atta MG, De Seigneux S, Lucas GM. Clinical Pharmacology in HIV Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(3):435-444. doi: [10.2215/CJN.02240218](https://doi.org/10.2215/CJN.02240218)

104. Aves T, Tambe J, Ac Siemieniuk R, Mbuagbaw L. Antiretroviral resistance testing in HIV-positive people. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018[cited 2022 Aug 29];11(11):CD006495. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6517236/pdf/CD006495.pdf> doi: [10.1002/14651858.cd006495.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.cd006495.pub5)

105. Baldassari LE, Wattjes MP, Cortese ICM, Gass A, Metz I, Yousry T, et al. The neuroradiology of progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinical trial perspective. *Brain*. 2022;145(2):426-40. doi: [10.1093/brain/awab419](https://doi.org/10.1093/brain/awab419)

106. Barco A, Orlando S, Stroffolini G, Pirriatore V, Lazzaro A, Vai D, et al. Correlations between cerebrospinal fluid biomarkers, neurocognitive tests, and resting-state electroencephalography (rsEEG) in patients with HIV-associated neurocognitive disorders. *J Neurovirol*. 2022;28(2):226-35. doi: [10.1007/s13365-021-01047-y](https://doi.org/10.1007/s13365-021-01047-y)

107. Biraguma J, Mutimura E, Frantz JM. Health-related quality of life and associated factors in adults living with HIV in Rwanda. *SAHARA J*. 2018;15(1):110-20. doi: [10.1080/17290376.2018.1520144](https://doi.org/10.1080/17290376.2018.1520144)

108. Blair HA. Ibalizumab: A Review in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *Drugs*. 2020 ;80(2):189-96. doi: [10.1007/s40265-020-01258-3](https://doi.org/10.1007/s40265-020-01258-3)

109. Board NL, Moskovljevic M, Wu F, Siliciano RF, Siliciano JD. Engaging innate immunity in HIV-1 cure strategies. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(8):499-512. doi: [10.1038/s41577-021-00649-1](https://doi.org/10.1038/s41577-021-00649-1)
110. Boyd MA, Boffito M, Castagna A, Estrada V. Rapid initiation of antiretroviral therapy at HIV diagnosis: definition, process, knowledge gaps. *HIV Med.* 2019;1:3-11. doi: [10.1111/hiv.12708](https://doi.org/10.1111/hiv.12708)
111. Brew BJ. Introduction to HIV infection and HIV neurology. *Handb Clin Neurol.* 2018;152:1-2. doi: [10.1016/b978-0-444-63849-6.00001-3](https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63849-6.00001-3)
112. Brew BJ, Garber JY. Neurologic sequelae of primary HIV infection. *Clin Neurol.* 2018;152:65-74. doi: [10.1016/B978-0-444-63849-6.00006-2](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63849-6.00006-2)
113. Buchbinder SP, Liu AY. Virtual CROI 2020: Highlights of Epidemiology, Public Health, and Prevention Research. *Top Antivir Med.* 2020;28(2):439-54.
114. Burkholder GA, Muntner P, Zhao H, Mugavero MJ, Overton ET, Kilgore M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol response after statin initiation among persons living with human immunodeficiency virus. *Clin Lipidol.* 2018;12(4):988-98. doi: [10.1016/j.jacl.2018.03.082](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.03.082)
115. Calza L, Colangeli V, Magistrelli E, Rossi N, Rosselli Del Turco E, Bussini L, et al. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients naive to antiretroviral therapy or receiving a first-line treatment. *HIV Clin Trials.* 2017;18(3):110–7. doi: [10.1080/15284336.2017.1311502](https://doi.org/10.1080/15284336.2017.1311502)
116. Cao Z, Li J, Chen H, Song C, Shen Z, Zhou X, et al. Effects of HIV-1 genotype on baseline CD4+ cell count and mortality before and after antiretroviral therapy. *Sci Rep [Internet].* 2020[cited 2022 Aug 20];10(1):15875. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7522205/pdf/41598_2020_Article_72701.pdf doi: [10.1038/s41598-020-72701-4](https://doi.org/10.1038/s41598-020-72701-4)
117. Cappellari R, D'Anna M, Bonora BM, Rigato M, Cignarella A, Avogaro A, et al. Shift of monocyte subsets along their continuum predicts cardiovascular outcomes. *Atherosclerosis.* 2017;266:95-102. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2017.09.032](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.09.032)

118. Chaillon A, Nakazawa M, Rawlings SA, Curtin G, Caballero G, Scott B, et al. Subclinical Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Shedding Is Associated with Increasing HIV DNA Molecular Diversity in Peripheral Blood during Suppressive Antiretroviral Therapy. *Virology*. 2020;94(19):00927-20. doi: [10.1128/JVI.00927-20](https://doi.org/10.1128/JVI.00927-20)

119. Chan P, Spudich S. HIV Compartmentalization in the CNS and Its Impact in Treatment Outcomes and Cure Strategies. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2022;19(3):207-16. doi: [10.1007/s11904-022-00605-1](https://doi.org/10.1007/s11904-022-00605-1)

120. Chilunda V, Weiselberg J, Martinez-Meza S, Mhamilawa LE, Cheney L, Berman JW. Methamphetamine induces transcriptional changes in cultured HIV-infected mature monocytes that may contribute to HIV neuropathogenesis. *Front Immunol* [Internet]. 2022[cited 2022 Jul 25];13:952183. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9433802/pdf/fimmu-13-952183.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2022.952183](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.952183)

121. Collora JA, Liu R, Pinto-Santini D, Ravindra N, Ganoza C, Lama JR, et al. Single-cell multiomics reveals persistence of HIV-1 in expanded cytotoxic T cell clones. *Immunity*. 2022;55(6):1013-31. doi: [10.1016/j.immuni.2022.03.004](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.03.004)

122. Costerus JM, Brouwer MC, van de Beek D. Technological advances and changing indications for lumbar puncture in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):268–78. doi: [10.1016/S1474-4422\(18\)30033-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30033-4)

123. Crane HM, Drumright L. HIV, Aging, and Comorbidities Research in Clinical Cohorts: 3 Lessons Learned Using Examples From the CNICS Cohort. *Acquir Immune Defic Syndr*. 2022;89(Suppl 1):S10-4. doi: [10.1097/QAI.0000000000002836](https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002836)

124. Czech T, Shah P, Lee G, Watanabe G, Ogasawara C, Noh T. Cerebral toxoplasmosis in a patient with combined variable immunodeficiency. *Surg Neurol Int* [Internet]. 2022[cited 2022 Aug 03];13:354. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9479566/pdf/SNI-13-354.pdf> doi: [10.25259/sni_532_2022](https://doi.org/10.25259/sni_532_2022)

125. Dahmani S, Kaliss N, VanMeter JW, Moore DJ, Ellis RJ, Jiang X. Alterations of Brain Metabolites in Adults With HIV: A Systematic Meta-analysis of Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *Neurology* [Internet]. 2021[cited 2022 Jul 27];97(11):e1085-96. Available from: Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8456358/pdf/NEUROLOGY2020165530.pdf> doi: [10.1212/wnl.00000000000012394](https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000012394)
126. Darcis G, Kootstra NA, Hooibrink B, van Montfort T, Maurer I, Groen K, et al. CD32⁺CD4⁺ T Cells Are Highly Enriched for HIV DNA and Can Support Transcriptional Latency. *Cell Rep*. 2020;30(7):2284-96. doi: [10.1016/j.celrep.2020.01.071](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.01.071)
127. Daussy CF, Galais M, Pradel B, Robert-Hebmann V, Sagnier S, Pattingre S, et al. HIV-1 Env induces pexophagy and an oxidative stress leading to uninfected CD4⁺ T cell death. *Autophagy*. 2021;17(9):2465-74. doi: [10.1080/15548627.2020.1831814](https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1831814)
128. Dionne B. Key Principles of Antiretroviral Pharmacology. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(3):787-805. doi: [10.1016/j.idc.2019.05.006](https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.05.006)
129. Dirajlal-Fargo S, Sattar A, Kulkarni M, Funderburg N, McComsey GA. Soluble TWEAK may predict carotid atherosclerosis in treated HIV infection. *HIV Clin Trials*. 2017;18(4):156–63. doi: [10.1080/15284336.2017.1366001](https://doi.org/10.1080/15284336.2017.1366001)
130. Duan S, Xu X, Wang J, Huang L, Peng J, Yu T, et al. TLR1/2 Agonist Enhances Reversal of HIV-1 Latency and Promotes NK Cell-Induced Suppression of HIV-1-Infected Autologous CD4⁺ T Cells. *J Virol* [Internet]. 2021[cited 2022 Aug 13];95(17):e0081621. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8354220/pdf/jvi.00816-21.pdf> doi: [10.1128/JVI.00816-21](https://doi.org/10.1128/JVI.00816-21)
131. Eckard AR, Rosebush JC, O'Riordan MA, Graves CC, Alexander A, Grover AK, et al. Neurocognitive dysfunction in HIV-infected youth: investigating the relationship with immune activation. *Antivir Ther*. 2017;22(8):669-80. doi: [10.3851/IMP3157](https://doi.org/10.3851/IMP3157)

132. Eckard AR, O'Riordan MA, Rosebush JC, Lee ST, Habib JG, Ruff JH, et al. Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth. *Antivir Ther.* 2018;23(4):315-24. doi: [10.3851/imp3199](https://doi.org/10.3851/imp3199)
133. Elicer E. Approach to an Intracranial Mass in Patients With HIV. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;20(9):43. doi: [10.1007/s11910-020-01058-y](https://doi.org/10.1007/s11910-020-01058-y)
134. Emert-Sedlak LA, Shi H, Tice CM, Chen L, Alvarado JJ, Shu ST, et al. Antiretroviral Drug Discovery Targeting the HIV-1 Nef Virulence Factor. *Viruses* [Internet]. 2022[cited 2022 Jul 16];14(9):2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9503669/pdf/viruses-14-02025.pdf> doi: [10.3390/v14092025](https://doi.org/10.3390/v14092025)
135. Emu B, Fessel J, Schrader S, Kumar P, Richmond G, Win S, et al. Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. *N Engl J Med.* 2018;379(7):645-54. doi: [10.1056/nejmoa1711460](https://doi.org/10.1056/nejmoa1711460)
136. Eusebio-Ponce E, Anguita E, Paulino-Ramirez R, Candel FJ. HTLV-1 infection: An emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(6):485-96.
137. Eusebio-Ponce E, Candel FJ, Anguita E. Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 and associated diseases in Latin America. *Trop Med Int Health.* 2019;24(8):934-53. doi: [10.1111/tmi.13278](https://doi.org/10.1111/tmi.13278)
138. Eshun-Wilson I, Okwen MP, Richardson M, Bicanic T. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018[cited 2022 Aug 15];7(7):CD009012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513637/pdf/CD009012.pdf> doi: [10.1002/14651858.cd009012.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.cd009012.pub3)
139. Evans MC, Wade C, Hohenschurz-Schmidt D, Lally P, Ugwu-dike A, Shah K, et al. Magnetic Resonance Imaging as a Biomarker in Diabetic and HIV-Associated Peripheral Neuropathy: A Systematic Review-Based Narrative. *Front Neurosci* [Internet]. 2021[cited 2022 Aug 08];15:727311. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8490874/pdf/fnins-15-727311.pdf>

doi: [10.3389/fnins.2021.727311](https://doi.org/10.3389/fnins.2021.727311)

140. Fahme SA, Bloomfield GS, Peck R. Hypertension in HIV-infected adults: novel pathophysiologic mechanisms. *Hypertension*. 2018;72:44-55. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10893](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10893)

141. Farmanbar A, Firouzi S, Makalowski W, Iwanaga M, Uchimaru K, Utsunomiya A, et al. Inferring clonal structure in HTLV-1-infected individuals: towards bridging the gap between analysis and visualization. *Hum Genomics* [Internet]. 2017[cited 2022 Jul 19];11(1):15. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5505134/pdf/40246_2017_Article_112.pdf doi: [10.1186/s40246-017-0112-8](https://doi.org/10.1186/s40246-017-0112-8)

142. Farmanbar A, Firouzi S, Park SJ, Nakai K, Uchimaru K, Watanabe T. Multidisciplinary insight into clonal expansion of HTLV-1-infected cells in adult T-cell leukemia via modeling by deterministic finite automata coupled with high-throughput sequencing. *BMC Med Genomics* [Internet]. 2017[cited 2022 Sep 03];10(1):4. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5282739/pdf/12920_2016_Article_241.pdf doi: [10.1186/s12920-016-0241-2](https://doi.org/10.1186/s12920-016-0241-2)

143. Feinberg J, Keeshin S. Prevention and Initial Management of HIV Infection. *Ann Intern Med*. 2022;175(6):81-96. doi: [10.7326/AITC202206210](https://doi.org/10.7326/AITC202206210)

144. Finlayson T, Cha S, Xia M, Trujillo L, Denson D, Prejean J, et al. Changes in HIV Preexposure Prophylaxis Awareness and Use Among Men Who Have Sex with Men - 20 Urban Areas, 2014 and 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(27):597-603. doi: [10.15585/mmwr.mm6827a1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6827a1)

145. Firouzi S, Farmanbar A, Nakai K, Iwanaga M, Uchimaru K, Utsunomiya A, et al. Clonality of HTLV-1-infected T cells as a risk indicator for development and progression of adult T-cell leukemia. *Blood Adv*. 2017;1(15):1195-205. doi: [10.1182/bloodadvances.2017005900](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017005900)

146. Ford N, Chiller T. CD4 Cell Count: A Critical Tool in the Human Immunodeficiency Virus Response. *Clin Infect Dis*. 2022;74(8):1360-1. doi: [10.1093/cid/ciab658](https://doi.org/10.1093/cid/ciab658)

147. Fukui SM, Piggott DA, Erlandson KM. Inflammation Strikes Again: Frailty and HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2018;15(1):20-9. doi: [10.1007/s11904-018-0372-5](https://doi.org/10.1007/s11904-018-0372-5)

148. Fulop T, Witkowski JM, Larbi A, Khalil A, Herbein G, Frost EH. Does HIV infection contribute to increased beta-amyloid synthesis and plaque formation leading to neurodegeneration and Alzheimer's disease? *J Neurovirol*. 2019;25(5):634-47. doi: [10.1007/s13365-019-00732-3](https://doi.org/10.1007/s13365-019-00732-3)

149. Gabuzda D, Jamieson BD, Collman RG, Lederman MM, Burdo TH, Deeks SG, et al. Pathogenesis of Aging and Age-related Comorbidities in People with HIV: Highlights from the HIV ACTION Workshop. *Pathog Immun*. 2020;5(1):143-74. doi: [10.20411/pai.v5i1.365](https://doi.org/10.20411/pai.v5i1.365)

150. García-Deltoro M. Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy after HIV Diagnosis. *AIDS Rev*. 2019;21(2):55-64. doi: [10.24875/AIDSRev.M19000027](https://doi.org/10.24875/AIDSRev.M19000027)

151. Gathe JC, Hardwicke RL, Garcia F, Weinheimer S, Lewis ST, Cash RB. Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety Over 48 Weeks With Ibalizumab-Based Therapy in Treatment-Experienced Adults Infected With HIV-1: A Phase 2a Study. *Acquir Immune Defic Syndr*. 2021;86(4):482-9. doi: [10.1097/QAI.0000000000002591](https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002591)

152. Gong J, Zhan H, Liang Y, He Q, Cui D. Role of Th22 Cells in Human Viral Diseases. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2021[cited 2022 Jul 18];8:708140. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8381044/pdf/fmed-08-708140.pdf> doi: [10.3389/fmed.2021.708140](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.708140)

153. Guaraldi G, Milic J. The Interplay Between Frailty and Intrinsic Capacity in Aging and HIV Infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2019;35(11-12):1013-22. doi: [10.1089/AID.2019.0157](https://doi.org/10.1089/AID.2019.0157)

154. Guaraldi G, Milic J, Mussini C. Aging with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2019;16(6):475–81. doi: [10.1007/s11904-019-00464-3](https://doi.org/10.1007/s11904-019-00464-3)

155. Guaraldi G, Palella FJ Jr. Clinical implications of aging with HIV infection: perspectives and the future medical care agenda. *AIDS*. 2017;31(Suppl 2):129-35. doi: [10.1097/QAD.0000000000001478](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001478)

156. Han S, Aili X, Ma J, Liu J, Wang W, Yang X, et al. Altered regional homogeneity and functional connectivity of brain activity in young HIV-infected patients with asymptomatic neurocognitive impairment. *Front Neurol* [Internet]. 2022[cited 2022 Aug 13];13:982520. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9593212/pdf/fneur-13-982520.pdf> doi: [10.3389/fneur.2022.982520](https://doi.org/10.3389/fneur.2022.982520)

157. Han X, Zhao B, An M, Zhong P, Shang H. Molecular network-based intervention brings us closer to ending the HIV pandemic. *Front Med*. 2020;14(2):136-48. doi: [10.1007/s11684-020-0756-y](https://doi.org/10.1007/s11684-020-0756-y)

158. Hassan AS, Pybus OG, Sanders EJ, Albert J, Esbjörnsson J. Defining HIV-1 transmission clusters based on sequence data. *AIDS*. 2017;31(9):1211-22. doi: [10.1097/qad.0000000000001470](https://doi.org/10.1097/qad.0000000000001470)

159. Haque M, Lei F, Xiong X, Ren Y, Peng HY, Wang L, et al. Stem Cell-Derived Viral Antigen-Specific T Cells Suppress HIV Replication and PD-1 Expression on CD4+ T Cells. *Viruses* [Internet]. 2021[cited 2022 Sep 04];13(5):753. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8146941/pdf/viruses-13-00753.pdf> doi: [10.3390/v13050753](https://doi.org/10.3390/v13050753)

160. Han WM, Apornpong T, Kerr SJ, Hiransuthikul A, Gatechompol S, Do T, et al. CD4/CD8 ratio normalization rates and low ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV. *AIDS Res Ther* [Internet]. 2018[cited 2022 Jul 22];15(1):13. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6158807/pdf/12981_2018_Article_200.pdf doi: [10.1186/s12981-018-0200-4](https://doi.org/10.1186/s12981-018-0200-4)

161. Hatleberg CI, Ryom L, d'Arminio Monforte A, Fontas E, Reiss P, Kirk O, et al. Association between exposure to antiretroviral drugs and the incidence of

hypertension in HIV-positive persons: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *HIV Med.* 2018;19:605-18. doi: [10.1111/hiv.12639](https://doi.org/10.1111/hiv.12639)

162. He S, Guo J, Fu Y, Spear M, Qin C, Fu S, et al. Prestimulation of CD2 confers resistance to HIV-1 latent infection in blood resting CD4 T cells. *Science* [Internet]. 2021[cited 2022 Aug 09];24(11):103305. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8571718/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.isci.2021.103305](https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103305)

163. Hearps AC, Agius PA, Zhou J, Brunt S, Chachage M, Angelovich TA, et al. Persistence of activated and adaptive-like NK Cells in HIV(+) individuals despite 2 years of suppressive combination antiretroviral therapy. *Front Immunol* [Internet]. 2017[cited 2022 Jul 11];8:731. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5491541/pdf/fimmu-08-00731.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2017.00731](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00731)

164. Hernandez AV, Thota P, Pellegrino D, Pasupuleti V, Benites-Zapata VA, Deshpande A, et al. A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option? *HIV Med.* 2017;18(2):115-24. doi: [10.1111/hiv.12402](https://doi.org/10.1111/hiv.12402)

165. Hoehn N, Gill MJ, Krentz HB. Understanding the delay in starting antiretroviral therapy despite recent guidelines for HIV patients retained in care. *AIDS Care.* 2017;29(5):564-9. doi: [10.1080/09540121.2016.1234678](https://doi.org/10.1080/09540121.2016.1234678)

166. Hsue PY, Ribaldo HJ, Deeks SG, Bell T, Ridker PM, Fichtenbaum C, et al. Safety and Impact of Low-dose Methotrexate on Endothelial Function and Inflammation in Individuals With Treated Human Immunodeficiency Virus: AIDS Clinical Trials Group Study A5314. *Clin Infect Dis.* 2019;68(11):1877-86. doi: [10.1093/cid/ciy781](https://doi.org/10.1093/cid/ciy781)

167. Hsu DC, Sunyakumthorn P, Wegner M, Schuetz A, Silsorn D, Estes JD, et al. Central Nervous System Inflammation and Infection during Early, Nonaccelerated Simian-Human Immunodeficiency Virus Infection in Rhesus Macaques. *J Virol* [Internet]. 2018[cited 2022 Aug 14];92(11):e00222-18. Available

from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5952152/pdf/e00222-18.pdf>

doi: [10.1128/JVI.00222-18](https://doi.org/10.1128/JVI.00222-18)

168. Jaworowski A, Hearps AC, Angelovich TA, Hoy JF. How Monocytes Contribute to Increased Risk of Atherosclerosis in Virologically-Suppressed HIV-Positive Individuals Receiving Combination Antiretroviral Therapy. *Front Immunol* [Internet]. 2019[cited 2022 Aug 19];10:1378. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6593090/pdf/fimmu-10-01378.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2019.01378](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01378)

169. Jensen BK, Roth LM, Grinspan JB, Jordan-Sciutto KL. White matter loss and oligodendrocyte dysfunction in HIV: A consequence of the infection, the antiretroviral therapy or both? *Brain Res* [Internet]. 2019[cited 2022 Jul 11];1724:146397. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6779527/pdf/nihms-1539147.pdf> doi: [10.1007/s12035-019-01795-3](https://doi.org/10.1007/s12035-019-01795-3)

170. Jongsiriyanyong S, Limpawattana P. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. *Alzheimers Dis Other Demen*. 2018;33(8):500-7. doi: [10.1177/1533317518791401](https://doi.org/10.1177/1533317518791401)

171. Joseph SB, Kincer LP, Bowman NM, Evans C, Vinikoor MJ, Lippincott CK, et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA Detected in the Central Nervous System (CNS) After Years of Suppressive Antiretroviral Therapy Can Originate from a Replicating CNS Reservoir or Clonally Expanded Cells. *Clin Infect Dis*. 2019;69(8):1345-52. doi: [10.1093/cid/ciy1066](https://doi.org/10.1093/cid/ciy1066)

172. Iqbal S, Salman S, Akhtar M, Bhalli A, Iqbal J, Ullah I. Spectrum of Dyslipidemias in Treatment-Naïve Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Presenting to an HIV Clinic of a Tertiary Care Hospital. *Cureus* [Internet]. 2022[cited 2022 Aug 20];14(2):e21972. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8906539/pdf/cureus-0014-00000021972.pdf> doi: [10.7759/cureus.21972](https://doi.org/10.7759/cureus.21972)

173. Kalata N, Ellis J, Benjamin L, Kampondeni S, Chiodini P, Harrison T, et al. Neurological deterioration in a patient with HIV-associated cryptococcal

meningitis initially improving on antifungal treatment: a case report of coincidental racemose neurocysticercosis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021[cited 2022 Aug 17];21(1):724. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8325865/pdf/12879_2021_Article_6425.pdf doi: [10.1186/s12879-021-06425-9](https://doi.org/10.1186/s12879-021-06425-9)

174. Kausar S, Khan FS, Rehman MIMU, Akram M, Riaz M, Rasool G, et al. A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *Int J Immunopathol Pharmacol* [Internet]. 2021[cited 2022 Jul 28];35:20587384211002621. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7975490/pdf/10.1177_20587384211002621.pdf doi: [10.1177/20587384211002621](https://doi.org/10.1177/20587384211002621)

175. Kelesidis T, Oda MN, Borja MS, Yee Y, Ng KF, Huynh D, et al. Predictors of Impaired HDL Function in HIV-1 Infected Compared to Uninfected Individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75(3):354-63. doi: [10.1097/qai.0000000000001383](https://doi.org/10.1097/qai.0000000000001383)

176. Kelly SG, Masters MC, Taiwo BO. Initial Antiretroviral Therapy in an Integrase Inhibitor Era: Can We Do Better? *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Sep;33(3):681-92. doi: [10.1016/j.idc.2019.05.003](https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.05.003)

177. Khalili J, Landovitz RJ. HIV Preexposure Prophylaxis-The Role of Primary Care Clinicians in Ending the HIV Epidemic. *JAMA Intern Med*. 2020;180(1):126-30. doi: [10.1001/jamainternmed.2019.5456](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.5456)

178. Khatib U, van de Beek D, Lees JA, Brouwer MC. Adults with suspected central nervous system infection: a prospective study of diagnostic accuracy. *J Infect*. 2017;74(1):1-9. doi: [10.1016/j.jinf.2016.09.007](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.09.007)

179. Killingsworth L, Spudich S. Neuropathogenesis of HIV-1: insights from across the spectrum of acute through long-term treated infection. *Semin Immunopathol*. 2022;44(5):709-24. doi: [10.1007/s00281-022-00953-5](https://doi.org/10.1007/s00281-022-00953-5)

180. Kirby T. Anthony Fauci: fighting HIV/AIDS from the beginning. *Lancet*. 2019;393(10177):1195. doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)30580-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30580-X)

181. Kleinman AJ, Pandrea I, Apetrei C. So Pathogenic or So What? - A Brief Overview of SIV Pathogenesis with an Emphasis on Cure Research. *Viruses*

[Internet]. 2022[cited 2022 Sep 03];14(1):135. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8781889/pdf/viruses-14-00135.pdf> doi: [10.3390/v14010135](https://doi.org/10.3390/v14010135)

182. Knight MJ, Baune BT. Cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2018;31(1):26-31. doi: [10.1097/YCO.0000000000000378](https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000378)

183. Knudsen A, Kristoffersen US, Panum I, Hansen YB, Skottrup PD, Hasbak P, et al. Coronary artery calcium and intima-media thickness are associated with level of cytomegalovirus immunoglobulin G in HIV-infected patients. *HIV Med*. 2019;20:60-2. doi: [10.1111/hiv.12672](https://doi.org/10.1111/hiv.12672)

184. Kodidela S, Gerth K, Haque S, Gong Y, Ismael S, Singh A, et al. Extracellular Vesicles: A Possible Link between HIV and Alzheimer's Disease-Like Pathology in HIV Subjects? *Cells* [Internet]. 2019[cited 2022 Jul 29];8(9):968. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769601/pdf/cells-08-00968.pdf> doi: [10.3390/cells8090968](https://doi.org/10.3390/cells8090968)

185. Kostaki EG, Nikolopoulos GK, Pavlitina E, Williams L, Magiorkinis G, Schneider J, et al. Molecular Analysis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Individuals in a Network-Based Intervention (Transmission Reduction Intervention Project): Phylogenetics Identify HIV-1-Infected Individuals With Social Links. *J Infect Dis*. 2018;218(5):707-15. doi: [10.1093/infdis/jiy239](https://doi.org/10.1093/infdis/jiy239)

186. Köse E, Seyman D, Sarigül-Yildirim F, Yerlisu-Lapa T, Tercan-Kaas E. Bibliometric Analysis of HIV and Exercise Literature based on Scientific Studies from 1990-2020. *Iran J Public Health*. 2021;50(12):2397-410. doi: [10.18502/ijph.v50i12.7923](https://doi.org/10.18502/ijph.v50i12.7923)

187. Krentz HB, Gill MJ. Long-term HIV/AIDS survivors: Patients living with HIV infection retained in care for over 20 years. What have we learned? *Int J STD AIDS*. 2018;29(11):1098-105. doi: [10.1177/0956462418778705](https://doi.org/10.1177/0956462418778705)

188. Kulkarni V, Kulkarni R, Parchure R. Neurosymptomatic cerebrospinal fluid escape in HIV-2: a case report. *Int J STD AIDS*. 2018;29(7):726-8. doi: [10.1177/0956462417749421](https://doi.org/10.1177/0956462417749421)

189. Lau CY, Adan MA, Maldarelli F. Why the HIV Reservoir Never Runs Dry: Clonal Expansion and the Characteristics of HIV-Infected Cells Challenge Strategies to Cure and Control HIV Infection. *Viruses* [Internet]. 2021[cited 2022 Jul 28];13(12):2512. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8708047/pdf/viruses-13-02512.pdf> doi: [10.3390/v13122512](https://doi.org/10.3390/v13122512)

190. Law-Ye B, de Truchis P, Peyrassou D, Force G, Carlier RY. Elevation of brain ADC (apparent diffusion coefficient) in HIV-associated neurocognitive disorders and evolution after treatment: A pilot study. *Neurol Sci* [Internet]. 2022[cited 2022 Sep 03];442:120446. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022510X22003082?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.jns.2022.120446](https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120446)

191. Le Hingrat Q, Sereti I, Landay AL, Pandrea I, Apetrei C. The Hitchhiker Guide to CD4⁺ T-Cell Depletion in Lentiviral Infection. A Critical Review of the Dynamics of the CD4⁺ T Cells in SIV and HIV Infection. *Front Immunol* [Internet]. 2021[cited 2022 Aug 18];12:695674. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8336601/pdf/fimmu-12-695674.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2021.695674](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.695674)

192. Lee WS, Prévost J, Richard J, van der Sluis RM, Lewin SR, Pazgier M, et al. CD4- and Time-Dependent Susceptibility of HIV-1-Infected Cells to Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity. *J Virol* [Internet]. 2019[cited 2022 Aug 22];93(10):e01901-18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6498039/pdf/JVI.01901-18.pdf> doi: [10.1128/JVI.01901-18](https://doi.org/10.1128/JVI.01901-18)

193. Li G, Wang Y, De Clercq E. Approved HIV reverse transcriptase inhibitors in the past decade. *Acta Pharm Sin B*. 2022;12(4):1567-90. doi: [10.1016/j.apsb.2021.11.009](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.11.009)

194. Li Y, Zeng YM, Lu YQ, Qin YY, Chen YK. A study for precision diagnosing and treatment strategies in difficult-to-treat AIDS cases and HIV-infected patients with highly fatal or highly disabling opportunistic infections. *Medicine*

(Baltimore) [Internet]. 2020[cited 2022 Jul 11];99(20):e20146. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253700/pdf/medi-99-e20146.pdf> doi: [10.1097/md.00000000000020146](https://doi.org/10.1097/md.00000000000020146)

195. Li X, Liu Z, Li Q, Hu R, Zhao L, Yang Y, et al. CD161+ CD4+ T Cells Harbor Clonally Expanded Replication-Competent HIV-1 in Antiretroviral Therapy-Suppressed Individuals. *mBio* [Internet]. 2019[cited 2022 Aug 07];10(5):e02121-19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6786872/pdf/mBio.02121-19.pdf> doi: [10.1128/mbio.02121-19](https://doi.org/10.1128/mbio.02121-19)

196. Liu AY, Buchbinder SP. CROI 2017: HIV Epidemic Trends and Advances in Prevention. *Top Antivir Med*. 2017;25(2):35-50.

197. Lu Z, Jiao Y, Li J, Lan G, Lu C, Li X, et al. After 18 months of antiretroviral therapy, total HIV DNA decreases more pronouncedly in patients infected by CRF01_AE than in those infected by subtype B and CRF07_BC. *Microbiol Immunol*. 2018;62(4):248-54. doi: [10.1111/1348-0421.12578](https://doi.org/10.1111/1348-0421.12578)

198. Madzime_M, Rossouw_TM, Theron_AJ, Anderson_R, Steel_HC. Interactions of HIV and Antiretroviral Therapy With Neutrophils and Platelets. *Front Immunol* [Internet]. 2021[cited 2022 Sep 08];12:634386. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7994251/pdf/fimmu-12-634386.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2021.634386](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.634386)

199. Magid-Bernstein J, Guo CY, Chow FC, Thakur KT. A rare case of HIV CNS escape in a patient previously considered a viral controller. *Int J STD AIDS*. 2020;31(7):694-8. doi: [10.1177/0956462420922452](https://doi.org/10.1177/0956462420922452)

200. Maldini CR, Gayout K, Leibman RS, Dopkin DL, Mills JP, Shan X, et al. HIV-Resistant and HIV-Specific CAR-Modified CD4⁺ T Cells Mitigate HIV Disease Progression and Confer CD4⁺ T Cell Help In Vivo. *Mol Ther*. 2020;28(7):1585-99. doi: [10.1016/j.ymthe.2020.05.012](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.05.012)

201. Mangus LM, Beck SE, Queen SE, Brill SA, Shirk EN, Metcalf Pate KA, et al. Lymphocyte-Dominant Encephalitis and Meningitis in Simian

Immunodeficiency Virus-Infected Macaques Receiving Antiretroviral Therapy. *Am J Pathol.* 2018;188(1):125-34. doi: [10.1016/j.ajpath.2017.08.035](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.08.035)

202. Margolick JB, Bream JH, Nilles TL, Li H, Langan SJ, Deng S, et al. Relationship Between T-Cell Responses to CMV, Markers of Inflammation, and Frailty in HIV-uninfected and HIV-infected Men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Infect Dis.* 2018;218(2):249-58. doi: [10.1093/infdis/jiy005](https://doi.org/10.1093/infdis/jiy005)

203. Marquine MJ, Flores I, Kamat R, Johnson N, Umlauf A, Letendre S, et al. A composite of multisystem injury and neurocognitive impairment in HIV infection: association with everyday functioning. *J Neurovirol.* 2018;24(5):549-56. doi: [10.1007/s13365-018-0643-3](https://doi.org/10.1007/s13365-018-0643-3)

204. Martinez-Picado J, Zurakowski R, Buzón MJ, Stevenson M. Episomal HIV-1 DNA and its relationship to other markers of HIV-1 persistence. *Retrovirology* [Internet]. 2018[cited 2022 Sep 05];15(1):15. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5789633/pdf/12977_2018_Article_398.pdf doi: [10.1186/s12977-018-0398-1](https://doi.org/10.1186/s12977-018-0398-1)

205. Mateo-Urdiales A, Johnson S, Smith R, Nachega JB, Eshun-Wilson I. Rapid initiation of antiretroviral therapy for people living with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019[cited 2022 Jul 17];6(6):CD012962. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6575156/pdf/CD012962.pdf> doi: [10.1002/14651858.cd012962.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.cd012962.pub2)

206. Menéndez-Arias L, Delgado R. Update and latest advances in antiretroviral therapy. *Trends Pharmacol Sci.* 2022;43(1):16-29. doi: [10.1016/j.tips.2021.10.004](https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.10.004)

207. Menéndez-Arias L, Martín-Alonso S, Frutos-Beltrán E. An Update on Antiretroviral Therapy. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1322:31-61. doi: [10.1007/978-981-16-0267-2_2](https://doi.org/10.1007/978-981-16-0267-2_2)

208. Mirza FS, Luthra P, Chirch L. Endocrinological aspects of HIV infection. *J. Endocrinol Invest.* 2018;41(8):881-99. doi: [10.1007/s40618-017-0812-x](https://doi.org/10.1007/s40618-017-0812-x)

209. Misbah SA. Progressive multi-focal leucoencephalopathy - driven from rarity to clinical mainstream by iatrogenic immunodeficiency. *Clin Exp Immunol*. 2017;188(3):342–52. doi: [10.1111/cei.12948](https://doi.org/10.1111/cei.12948)

210. Montgomery MP, Nakasujja N, Morawski BM, Rajasingham R, Rhein J, Nalintya E, et al. Neurocognitive function in HIV-infected persons with asymptomatic cryptococcal antigenemia: a comparison of three prospective cohorts. *BMC Neurol* [Internet]. 2017[cited 2022 Jul 11];17(1):110. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5469183/pdf/12883_2017_Article_878.pdf doi: [10.1186/s12883-017-0878-2](https://doi.org/10.1186/s12883-017-0878-2)

211. Mosepele M, Molefe-Baikai OJ, Grinspoon SK, Triant VA. Benefits and risks of statin therapy in the HIV-infected population. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 2018[cited 2022 Sep 05];20(8):20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6186398/pdf/nihms-990688.pdf> doi: [10.1007/s11908-018-0628-7](https://doi.org/10.1007/s11908-018-0628-7)

212. Musukuma-Chifulo K, Siddiqi OK, Chilyabanyama ON, Bates M, Chisenga CC, Simuyandi M, et al. Epstein-Barr Virus Detection in the Central Nervous System of HIV-Infected Patients. *Pathogens* [Internet]. 2022[cited 2022 Sep 23];11(10):1080. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9607430/pdf/pathogens-11-01080.pdf> doi: [10.3390/pathogens11101080](https://doi.org/10.3390/pathogens11101080)

213. Narvid J, Callen A, Talbott J, Uzelac A, Dupont SM, Chow F, et al. Brain MRI Features of CSF Human Immunodeficiency Virus Escape. *J Neuroimaging*. 2018;28(6):601-7. doi: [10.1111/jon.12552](https://doi.org/10.1111/jon.12552)

214. Oppenheim H, Paolillo EW, Moore RC, Ellis RJ, Letendre SL, Jeste DV, et al. Neurocognitive functioning predicts frailty index in HIV. *Neurology*. 2018;91(2):162-70. doi: [10.1212/WNL.0000000000005761](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005761)

215. Palanisamy N, Osman N, Ohnona F, Xu HT, Brenner B, Mesplède T, et al. Does antiretroviral treatment change HIV-1 codon usage patterns in its genes: a preliminary bioinformatics study. *AIDS Res Ther* [Internet]. 2017[cited 2022 Jun 29];14(1):2. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5237184/pdf/12981_2016_Article_130.pdf doi: [10.1186/s12981-016-0130-y](https://doi.org/10.1186/s12981-016-0130-y)

216. Palermo E, Acchioni C, Di Carlo D, Zevini A, Muscolini M, Ferrari M, et al. Activation of Latent HIV-1 T Cell Reservoirs with a Combination of Innate Immune and Epigenetic Regulators. *J Virol* [Internet]. 2019[cited 2022 Sep 03];93(21):e01194-19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6803272/pdf/JVI.01194-19.pdf> doi: [10.1128/JVI.01194-19](https://doi.org/10.1128/JVI.01194-19)

217. Palich R. Current treatment of HIV infection. *Rev Prat.* 2021;71(9):976-82.

218. Palich R. Primary HIV infection: a therapeutic emergency. *Rev Prat.* 2021;71(9):983-5.

219. Paolillo EW, Sun-Suslow N, Pasipanodya EC, Morgan EE, Ellis RJ, Jeste DV, et al. Pre-frailty predicts cognitive decline at 2-year follow-up in persons living with HIV. *Neurovirol.* 2020;26(2):168-80. doi: [10.1007/s13365-019-00814-2](https://doi.org/10.1007/s13365-019-00814-2)

220. Parekh BS, Ou CY, Fonjungo PN, Kalou MB, Rottinghaus E, Puren A, et al. Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2018[cited 2022 Aug 22];32(1):e00064-18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6302353/pdf/e00064-18.pdf> doi: [10.1128/CMR.00064-18](https://doi.org/10.1128/CMR.00064-18)

221. Pastick KA, Bangdiwala AS, Abassi M, Flynn AG, Morawski BM, Musubire AK, et al. Seizures in Human Immunodeficiency Virus-Associated Cryptococcal Meningitis: Predictors and Outcomes. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2019[cited 2022 Aug 13];6(11):ofz478. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7001112/pdf/ofz478.pdf> doi: [10.1093/ofid/ofz478](https://doi.org/10.1093/ofid/ofz478)

222. Pazare AR. HIV in Cerebrospinal Fluid and Central Nervous System. *J Assoc Physicians India.* 2017;65(8):11-2.

223. Pérez-Valero I, Ellis R, Heaton R, Deutsch R, Franklin D, Clifford DB, et al. Cerebrospinal fluid viral escape in aviremic HIV-infected patients receiving

antiretroviral therapy: prevalence, risk factors and neurocognitive effects. *AIDS*. 2019;33(3):475-81. doi: [10.1097/qad.0000000000002074](https://doi.org/10.1097/qad.0000000000002074)

224. Pinto AN, Grey P, Shaik A, Cooper DA, Kelleher AD, Petoumenos K. Early treatment of primary HIV infection is associated with decreased mortality. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018;34:936–41. doi: [10.1089/aid.2017.0284](https://doi.org/10.1089/aid.2017.0284)

225. Planas D, Routy JP, Ancuta P. New Th17-specific therapeutic strategies for HIV remission. *Curr Opin HIV AIDS*. 2019;14(2):85-92. doi: [10.1097/coh.0000000000000522](https://doi.org/10.1097/coh.0000000000000522)

226. Portilla-Tamarit J, Reus S, Portilla I, Fuster MJ, Ruiz-de-Apodaca, Portilla J. Impact of Advanced HIV Disease on Quality of Life and Mortality in the Era of Combined Antiretroviral Treatment. *Clin Med [Internet]*. 2021[cited 2022 Jul 14];10(4):716. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7916912/pdf/jcm-10-00716.pdf> doi: [10.3390/jcm10040716](https://doi.org/10.3390/jcm10040716)

227. Prakhova LN, Ilves AG, Kizhlo SN, Savintseva ZI. Successful Treatment of Human Immunodeficiency Virus-Associated Highly Active Antiretroviral Therapy-Resistant Vacuolar Myelopathy with Intravenous Immunoglobulin. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020;23(2):220-2. doi: [10.4103/aian.AIAN_255_18](https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_255_18)

228. Pulliam L, Sun B, Mustapic M, Chawla S, Kapogiannis D. Plasma neuronal exosomes serve as biomarkers of cognitive impairment in HIV infection and Alzheimer's disease. *Neurovirol*. 2019;25(5):702-9. doi: [10.1007/s13365-018-0695-4](https://doi.org/10.1007/s13365-018-0695-4)

229. Qureshi A, Ouattara LA, El-Sayed NS, Verma A, Doncel GF, Choudhary MI, et al. Synthesis and Evaluation of Anti-HIV Activity of Mono- and Di-Substituted Phosphoramidate Conjugates of Tenofovir. *Molecules [Internet]*. 2022[cited 2022 Sep 02];27(14):4447. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9316519/pdf/molecules-27-04447.pdf> doi: [10.3390/molecules27144447](https://doi.org/10.3390/molecules27144447)

230. Rana AI, Castillo-Mancilla JR, Tashima KT, Landovitz RL. Advances in Long-Acting Agents for the Treatment of HIV Infection. *Drugs*. 2020;80(6):535-45. doi: [10.1007/s40265-020-01284-1](https://doi.org/10.1007/s40265-020-01284-1)

231. Ratmann O, Hodcroft EB, Pickles M, Cori A, Hall M, Lycett S, et al. Phylogenetic Tools for Generalized HIV-1 Epidemics: Findings from the PANGEA-HIV Methods Comparison. *Mol Biol Evol.* 2017;34(1):185-203. doi: [10.1093/molbev/msw217](https://doi.org/10.1093/molbev/msw217)

232. Rawlings SA, Torres F, Wells A, Lisco A, Fitzgerald W, Margolis L, et al. Effect of HIV suppression on the cytokine network in blood and seminal plasma. *AIDS.* 2022;36(5):621-30. doi: [10.1097/QAD.0000000000003146](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000003146)

233. Read KA, Powell MD, Sreekumar BK, Oestreich KJ. In Vitro Differentiation of Effector CD4⁺ T Helper Cell Subsets. *Methods Mol Biol.* 2019;1960:75-84. doi: [10.1007/978-1-4939-9167-9_6](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9167-9_6)

234. Rizzardini_G, Overton_ET, Orkin_C, Swindells_S, Arasteh_K, Hernández-Mora_MG, et al. Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;85(4):498-506. doi: [10.1097/qai.0000000000002466](https://doi.org/10.1097/qai.0000000000002466)

235. Robbins RN, Scott TM, Gouse H, Marcotte TD, Rourke SB. Screening for HIV-Associated Neurocognitive Disorders: Sensitivity and Specificity. *Curr Top Behav Neurosci.* 2021;50:429-78. doi: [10.1007/7854_2019_117](https://doi.org/10.1007/7854_2019_117)

236. Roland T, Yombi JC. Is intermittent antiretroviral therapy a satisfactory strategy for the management of patients living with HIV? *AIDS Rev.* 2021;23(3):117-25. doi: [10.24875/aidsrev.20000108](https://doi.org/10.24875/aidsrev.20000108)

237. Rosenson RS, Colantonio LD, Burkholder GA, Chen L, Muntner P. Trends in utilization of statin therapy and contraindicated statin use in HIV-infected adults treated with antiretroviral therapy from 2007 through 2015. *Am Heart Assoc [Internet].* 2018[cited 2022 Jul 15];7(24):e010345. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6405602/pdf/JAH3-7-e010345.pdf> doi: [10.1161/JAHA.118.010345](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010345)

238. Rubin LH, Maki PM. HIV, Depression, and Cognitive Impairment in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2019;16(1):82-95. doi: [10.1007/s11904-019-00421-0](https://doi.org/10.1007/s11904-019-00421-0)

239. Ruterbusch M, Pruner KB, Shehata L, Pepper M. In Vivo CD4⁺ T Cell Differentiation and Function: Revisiting the Th1/Th2 Paradigm. *Annu Rev Immunol*. 2020;38:705-25. doi: [10.1146/annurev-immunol-103019-085803](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-103019-085803)
240. Ryom L, Boesecke C, Bracchi M, Ambrosioni J, Pozniak A, Arribas J, et al. Highlights of the 2017 European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons version 9.0. *HIV Med*. 2018;19(5):309-15. doi: [10.1111/hiv.12600](https://doi.org/10.1111/hiv.12600)
241. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2018;320(4):379-96. doi: [10.1001/jama.2018.8431](https://doi.org/10.1001/jama.2018.8431)
242. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Thompson MA, Sax PE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2020;324(16):1651-69. doi: [10.1001/jama.2020.17025](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17025)
243. Sakai M, Higashi M, Fujiwara T, Uehira T, Shirasaka T, Nakanishi K, et al. MRI imaging features of HIV-related central nervous system diseases: diagnosis by pattern recognition in daily practice. *Jpn J Radiol*. 2021;39:1023–38. doi: [10.1007/s11604-021-01150-4](https://doi.org/10.1007/s11604-021-01150-4)
244. Shah V, Toshniwal H, Shevkani M. Clinical Profile and Outcome of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in HIV Infected Indian Patients. *Assoc Physicians India*. 2017;65(3):40-4.
245. Sheybani F, van de Beek D, Brouwer MC. Suspected Central Nervous System Infections in HIV-Infected Adults. *Front Neurol* [Internet]. 2021[cited 2022 Aug 10];12:741884. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8484903/pdf/fneur-12-741884.pdf> doi: [10.3389/fneur.2021.741884](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.741884)
246. Shiao S, Strehlau R, Technau KG, Patel F, Arpadi SM, Coovadia A, et al. Early age at start of antiretroviral therapy associated with better virologic control

after initial suppression in HIV-infected infants. *AIDS*. 2017;31(3):355-64. doi: [10.1097/qad.0000000000001312](https://doi.org/10.1097/qad.0000000000001312)

247. Shin YH, Park CM, Yoon CH. An Overview of Human Immunodeficiency Virus-1 Antiretroviral Drugs: General Principles and Current Status. *Infect Chemother*. 2021;53(1):29-45. doi: [10.3947/ic.2020.0100](https://doi.org/10.3947/ic.2020.0100)

248. Shostakovych-Koretska LR, Lytvyn KYu, Hubar IO, Chykarenko ZO, Volikova OO, Chukhalova IV, et al. Characteristics of hiv-associated diseases of the central nervous system in older people. *Інфекційні хвороби*. 2018;1:21-7. doi: [10.11603/1681-2727.2018.1.8668](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.1.8668)

249. Solomon IH, Chettimada S, Misra V, Lorenz DR, Gorelick RJ, Gelman BB, et al. White Matter Abnormalities Linked to Interferon, Stress Response, and Energy Metabolism Gene Expression Changes in Older HIV-Positive Patients on Antiretroviral Therapy. *Mol Neurobiol*. 2020;57(2):1115-30. doi: [10.1007/s12035-019-01795-3](https://doi.org/10.1007/s12035-019-01795-3)

250. Taylor BS, Tieu HV, Jones J, Wilkin TJ. CROI 2019: advances in antiretroviral therapy. *Top Antivir Med*. 2019;27(1):50-68.

251. Toynton P, O'Brien KA. Ending the HIV epidemic with the Help of biomedical Prevention Interventions. *MD Advis*. 2017;10(2):7-14.

252. Tak T, Drylewicz J, Conemans L, de Boer RJ, Koenderman LJ, Borghans AM, et al. Circulatory and maturation kinetics of human monocyte subsets in vivo. *Blood*. 2017;130:1474–7. doi: [10.1182/blood-2017-03-771261](https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-771261)

253. Tarr PE, Ledergerber B, Calmy A, Doco-Lecompte T, Marzel A, Weber R, et al. Subclinical coronary artery disease in Swiss HIV-positive and HIV-negative persons. *Eur Heart J*. 2018;39(23):2147-54. doi: [10.1093/eurheartj/ehy163](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy163)

254. Tavenier J, Margolick JB, Leng SX. T-cell immunity against cytomegalovirus in HIV infection and aging: relationships with inflammation, immune activation, and frailty. *Med Microbiol Immunol*. 2019;208(3-4):289-94. doi: [10.1007/s00430-019-00591-z](https://doi.org/10.1007/s00430-019-00591-z)

255. Tawakol A, Ishai A, Li D, Takx AP, Hur S, Kaiser Y, et al. Association of Arterial and Lymph Node Inflammation With Distinct Inflammatory Pathways in

Human Immunodeficiency Virus Infection. *JAMA Cardiol.* 2017;2(2):163-71. doi: [10.1001/jamacardio.2016.4728](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4728)

256. Taylor BS, Tieu HV, Jones J, Wilkin TJ. CROI 2019: advances in antiretroviral therapy. *Top Antivir Med.* 2019;27(1):50-68.

257. Temereanca A, Ene L, Rosca A, Diaconu CC, Luca A, Burlacu R, et al. Neurocognitive Impairment in the Combined Antiretroviral Therapy Era in a Romanian Cohort of Young Adults with Chronic HIV Infection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2020;36(5):367-72. doi: [10.1089/AID.2019.0132](https://doi.org/10.1089/AID.2019.0132)

258. Tenforde MW, Shapiro AE, Rouse B, Jarvis JN, Li T, Eshun-Wilson I, et al. Treatment for HIV-associated cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018[cited 2022 Sep 03];7(7):CD005647. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513250/pdf/CD005647.pdf> doi: [10.1002/14651858.cd005647.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.cd005647.pub3)

259. Tompa DR, Immanuel A, Srikanth S, Kadhivel S. Trends and strategies to combat viral infections: A review on FDA approved antiviral drugs. *Int J Biol Macromol.* 2021;172:524-41. doi: [10.1016/j.ijbiomac.2021.01.076](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.01.076)

260. Toribio M, Fitch KV, Sanchez L, Burdo TH, Williams KC, Sponseller CA, et al. Effects of pitavastatin and pravastatin on markers of immune activation and arterial inflammation in HIV. *AIDS.* 2017;31(6):797-806. doi: [10.1097/QAD.0000000000001427](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001427)

261. Trickey A, May MT, Schommers P, Tate J, Ingle SM, Guest JL. CD4:CD8 Ratio and CD8 Count as Prognostic Markers for Mortality in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients on Antiretroviral Therapy: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). *Clin Infect Dis.* 2017;65(6):959-66. doi: [10.1093/cid/cix466](https://doi.org/10.1093/cid/cix466)

262. van den Dries LWJ, Wagener MN, Jiskoot LC, Visser M, Robertson KR, Adriani KS, et al. Neurocognitive Impairment in a Chronically Well-Suppressed HIV-Infected Population: The Dutch TREVI Cohort Study. *AIDS Patient Care STDS.* 2017;31(8):329-34. doi: [10.1089/apc.2017.0038](https://doi.org/10.1089/apc.2017.0038)

263. Vanpouille C, Wells A, Dan JM, Rawlings SA, Little S, Fitzgerald W, et al. HIV but Not CMV Replication Alters the Blood Cytokine Network during Early HIV Infection in Men. *Viruses* [Internet]. 2022[cited 2022 Jul 23];14(8):1833. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9416553/pdf/viruses-14-01833.pdf>

doi: [10.1186/s12981-017-0150-2](https://doi.org/10.1186/s12981-017-0150-2)

264. Varasteh Z, Mohanta S, Li Y, Armbruster NL, Braeuer M, Nekolla SG, et al. Targeting mannose receptor expression on macrophages in atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-knockout mice using (68)Ga-NOTA-anti-MMR nanobody: non-invasive imaging of atherosclerotic plaques. *EJNMMI Res* [Internet]. 2019[cited 2022 Sep 02];9:5. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6340911/pdf/13550_2019_Article_474.pdf

doi: [10.1186/s13550-019-0474-0](https://doi.org/10.1186/s13550-019-0474-0)

265. Viard JP. HIV infection: 10 key messages. *Rev Prat*. 2021;71(9):986.

266. Vidal JE. HIV-Related Cerebral Toxoplasmosis Revisited: Current Concepts and Controversies of an Old Disease. *J Int Assoc Provid AIDS Care* [Internet]. 2019[cited 2022 Aug 24];18:2325958219867315. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6900575/pdf/10.1177_2325958219867315.pdf

doi: [10.1177/2325958219867315](https://doi.org/10.1177/2325958219867315)

267. Verboeket SO, Wit FW, Verheij E, van Zoest RA, Kootstra NA, van der Valk M, et al. Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Negative Men Who Have Sex With Men Have Higher CD8⁺ T-Cell Counts and Lower CD4⁺/CD8⁺ T-Cell Ratios Compared With HIV-Negative Heterosexual Men. *J Infect Dis*. 2021;224(7):1187-97. doi: [10.1093/infdis/jiaa048](https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa048)

268. Wang Y, Liu M, Lu Q, Farrell M, Lappin JM, Shi J, et al. Global prevalence and burden of HIV-associated neurocognitive disorder: A meta-analysis. *Neurology*. 2020;95(19):2610-21. doi: [10.1212/WNL.0000000000010752](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010752)

269. Wacleche VS, Tremblay CL, Routy JP, Ancuta P. The Biology of Monocytes and Dendritic Cells: Contribution to HIV Pathogenesis. *Viruses* [Internet]. 2018[cited 2022 Aug 21];10(2):65. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5850372/pdf/viruses-10-00065.pdf>

doi: [10.3390/v10020065](https://doi.org/10.3390/v10020065)

270. Waldrop D, Irwin C, Nicholson WC, Lee CA, Webel A, Fazeli PL, et al. The Intersection of Cognitive Ability and HIV: A Review of the State of the Nursing Science. *Assoc Nurses AIDS Care.* 2021;32(3):306-21. doi: [10.1097/JNC.0000000000000232](https://doi.org/10.1097/JNC.0000000000000232)

271. Watanabe T. Adult T-cell leukemia: molecular basis for clonal expansion and transformation of HTLV-1-infected T cells. *Blood.* 2017;129(9):1071-81. doi: [10.1182/blood-2016-09-692574](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-692574)

272. Whiteheart SW. Platelet-HIV: interactions and their implications. *Platelets.* 2022;33(2):208-11. doi: [10.1080/09537104.2021.2019695](https://doi.org/10.1080/09537104.2021.2019695)

273. Whitney JB, Brad Jones R. In Vitro and In Vivo Models of HIV Latency. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1075:241-63. doi: [10.1007/978-981-13-0484-2_10](https://doi.org/10.1007/978-981-13-0484-2_10)

274. Yang R, Zhang H, Xiong Y, Gui X, Zhang Y, Deng L, et al. Molecular diagnosis of central nervous system opportunistic infections and mortality in HIV-infected adults in Central China. *AIDS Res Ther [Internet].* 2017[cited 2022 Jul 13];14:24. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5414136/pdf/12981_2017_Article_150.pdf doi: [10.1186/s12981-017-0150-2](https://doi.org/10.1186/s12981-017-0150-2)

275. Yukl SA, Kaiser P, Kim P, Telwatte S, Joshi SK, Vu M, et al. HIV latency in isolated patient CD4⁺ T cells may be due to blocks in HIV transcriptional elongation, completion, and splicing. *Sci Transl Med [Internet].* 2018[cited 2022 Aug 21];10(430):eaap9927. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5959841/pdf/nihms965244.pdf> doi: [10.1126/scitranslmed.aap9927](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aap9927)

276. Zaegel-Faucher O, Laroche H, Tixier M, Morisseau V, Obry-Roguet V, Poizot-Martin I. Is the use of the QPC cognitive complaints questionnaire relevant for the screening strategy of HIV-Associated neurocognitive disorders? *AIDS Care.* 2021;33(3):389-97. doi: [10.1080/09540121.2020.1738008](https://doi.org/10.1080/09540121.2020.1738008)

277. Zanni MV, Toribio M, Wilks MQ, Lu MT, Burdo TH, Walker J, et al. Application of a Novel CD206+ macrophage-specific arterial imaging strategy in HIV-infected individuals. *J Infect Dis*. 2017;215:1264–9. doi: [10.1093/infdis/jix095](https://doi.org/10.1093/infdis/jix095)

278. Zayas JP, Mamede JI. HIV Infection and Spread between Th₁₇ Cells. *Viruses* [Internet]. 2022[cited 2022 Sep 05];14(2):404. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8874668/pdf/viruses-14-00404.pdf> doi: [10.3390/v14020404](https://doi.org/10.3390/v14020404)

279. Zhang L, Mao L, Wang H. The Neuroprotection Effects of Exosome in Central Nervous System Injuries: a New Target for Therapeutic Intervention. *Mol Neurobiol*. 2022;59(12):7152-69. doi: [10.1007/s12035-022-03028-6](https://doi.org/10.1007/s12035-022-03028-6)

280. Zhang W, Li H, Bream JH, Nilles TL, Leng SX, Margolick JB. Longitudinal association of cytokine-producing CMV-specific T cells with frailty in HIV-infected and -uninfected men who have sex with men. *Immun Ageing* [Internet]. 2022[cited 2022 Aug 10];19(1):13. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8900335/pdf/12979_2022_Article_270.pdf doi: [10.1186/s12979-022-00270-3](https://doi.org/10.1186/s12979-022-00270-3)

281. Zhang Y, Planas D, Marchand LR, Massanella M, Chen H, Wacleche VS, et al. Improving HIV Outgrowth by Optimizing Cell-Culture Conditions and Supplementing With *all-trans* Retinoic Acid. *Front Microbiol* [Internet]. 2020[cited 2022 Jul 22];11:902. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7243435/pdf/fmicb-11-00902.pdf> doi: [10.3389/fmicb.2020.00902](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00902)

282. Zhao_T, Xu_XL, Nie_JM, Chen_XH, Jiang_ZS, Liu_SQ, et al. Establishment of a novel scoring model for mortality risk prediction in HIV-infected patients with cryptococcal meningitis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021[cited 2022 Aug 07];21(1):786. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8353436/pdf/12879_2021_Article_6417.pdf doi: [10.1186/s12879-021-06417-9](https://doi.org/10.1186/s12879-021-06417-9)

283. Москалюк ВД, Бойко ЮІ, Рандюк ЮО, Андрущак МО. Клінічні прояви ВІЛ-асоційованого ураження центральної нервової системи та вплив на них антиретровірусної терапії. Інфекційні хвороби. 2020;2:73-83. doi: [10.11603/1681-2727.2020.2.11288](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.2.11288)

284. Москалюк ВД, Бойко ЮІ, Рандюк ЮО, Баланюк ІВ. Когнітивні порушення при ВІЛ-інфекції. Інфекційні хвороби. 2020;3:36-43. doi: [10.11603/1681-2727.2020.3.11552](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.3.11552)

285. Бойко ЮІ. Пограничні нервово-психічні розлади у ВІЛ-інфікованих осіб. Інфекційні хвороби. 2022;1:52-60. doi: [10.11603/1681-2727.2022.1.13019](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.1.13019)

286. Москалюк ВД, Бойко ЮІ. Навантаження ВІЛ у крові та лікворі при ВІЛ-асоційованих неврологічних порушеннях. Медична наука України. 2022;18(3):22-8. doi: [10.32345/2664-4738.3.2022.03](https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2022.03)

287. Boiko YI, Moskaliuk VD, Randuk YO, Balaniuk IV, Rudan IV, Kolotylo TR, et al. The capacity of HIV in the blood and cerebrospinal fluid depending on the antiretroviral. Journal of Medicine and Life. 2022;15(5):620-24. doi: [10.25122/jml-2021-0333](https://doi.org/10.25122/jml-2021-0333)

288. Boyko II. Characteristics of HIV-load in various tissues of an infected organism. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці; с. 356.

289. Moskaliuk VD, Boyko II. Cognitive dysfunction in HIV patients. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні; 2021 Бер 12-13; Одеса. Одеса; 2021, с. 78.

290. Boiko II. Cognitive impairment in HIV infection. В: Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 348.

291. Boiko II. HIV-associated neurological disorders taking into account the

load of HIV in CSF. В: Андрієць ОА, Івашук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 364-5.

292. Бойко ЮІ. ВІЛ-асоційована когнітивна дисфункція. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Наука, освіта, технології і суспільство: нові дослідження і перспективи; 2022 Вер 20; Полтава. Полтава; 2022, с. 22-3.

293. Москалюк ВД, Бойко ЮІ. Вплив антиретровірусної терапії на навантаження ВІЛ у крові та лікворі. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Наука, освіта, технології і суспільство: нові дослідження і перспективи; 2022 Вер 20; Полтава. Полтава; 2022, с. 23-4.

294. Москалюк ВД, Бойко ЮІ. Особливості когнітивної дисфункції у хворих на ВІЛ-інфекцію. In: Proceedings of the 14th International scientific and practical conference Innovations and prospects of world science; 2022 Sep 14-16; Vancouver, Canada. Vancouver; Perfect Publishing; 2022, p. 40-2.

295. Москалюк ВД, Бойко ЮІ. Навантаження ВІЛ у крові та лікворі – який зв'язок? In: Proceeding of the I International Scientific and Practical Conference Current trends in the development of modern scientific thoughts; 2022 Sep 27-30; Haifa, Israel. Haifa; 2022, p. 255-6.

296. Москалюк ВД, Бойко ЮІ. Клінічні особливості пограничних станів на ранній стадії ВІЛ-інфекції. In: Proceeding of the 1st International scientific and practical conference Science and innovation of modern world; 2022 Sep 28-30; London, United Kingdom. London: Cognum Publishing House; 2022, p. 68-9.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Москалюк ВД, Бойко ЮІ, Рандюк ЮО, Андрущак МО. Клінічні прояви ВІЛ-асоційованого ураження центральної нервової системи та вплив на них антиретровірусної терапії. Інфекційні хвороби. 2020;2:73-83. doi: [10.11603/1681-2727.2020.2.11288](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.2.11288) (Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення статті до друку).

2. Москалюк ВД, Бойко ЮІ, Рандюк ЮО, Баланюк ІВ. Когнітивні порушення при ВІЛ-інфекції. Інфекційні хвороби. 2020;3:36-43. doi: [10.11603/1681-2727.2020.3.11552](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.3.11552) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку).

3. Бойко ЮІ. Пограничні нервово-психічні розлади у ВІЛ-інфікованих осіб. Інфекційні хвороби. 2022;1:52-60. doi: [10.11603/1681-2727.2022.1.13019](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.1.13019) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку).

4. Woiko YI, Moskaliuk VD, Randuk YO, Balaniuk IV, Rudan IV, Kolotylo TR, et al. The capacity of HIV in the blood and cerebrospinal fluid depending on the antiretroviral. Journal of Medicine and Life. 2022;15(5):620-24. doi: [10.25122/jml-2021-0333](https://doi.org/10.25122/jml-2021-0333) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку, переклад статті на англійську мову).

5. Москалюк ВД, Бойко ЮІ. Навантаження ВІЛ у крові та лікворі при ВІЛ-асоційованих неврологічних порушеннях. Медична наука України. 2022;18(3):22-8. doi: [10.32345/2664-4738.3.2022.03](https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2022.03) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Boyko II. Characteristics of HIV-load in various tissues of an infected organism. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці; с. 356. *(Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).*

7. Moskaliuk VD, Boyko II. Cognitive dysfunction in HIV patients. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні; 2021 Бер 12-13; Одеса. Одеса; 2021, с. 78. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку, переклад тез на англійську мову).*

8. Voiko II. Cognitive impairment in HIV infection. В: Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 348. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).*

9. Voiko II. HIV-associated neurological disorders taking into account the load of HIV in CSF. В: Андрієць ОА, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 364-5. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).*

10. Бойко ЮІ. ВІЛ-асоційована когнітивна дисфункція. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Наука, освіта, технології і суспільство: нові

дослідження і перспективи; 2022 Вер 20; Полтава. Полтава; 2022, с. 22-3. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).*

11. Москалюк ВД, Бойко ЮІ. Вплив антиретровірусної терапії на навантаження ВІЛ у крові та лікворі. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Наука, освіта, технології і суспільство: нові дослідження і перспективи; 2022 Вер 20; Полтава. Полтава; 2022, с. 23-4. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).*

12. Москалюк ВД, Бойко ЮІ. Особливості когнітивної дисфункції у хворих на ВІЛ-інфекцію. In: Proceedings of the 14th International scientific and practical conference Innovations and prospects of world science; 2022 Sep 14-16; Vancouver, Canada. Vancouver; Perfect Publishing; 2022, p. 40-2. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).*

13. Москалюк ВД, Бойко ЮІ. Навантаження ВІЛ у крові та лікворі – який зв'язок? In: Proceeding of the I International Scientific and Practical Conference Current trends in the development of modern scientific thoughts; 2022 Sep 27-30; Haifa, Israel. Haifa; 2022, p. 255-6. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).*

14. Москалюк ВД, Бойко ЮІ. Клінічні особливості пограничних станів на ранній стадії ВІЛ-інфекції. In: Proceeding of the 1st International scientific and practical conference Science and innovation of modern world; 2022 Sep 28-30; London, United Kingdom. London: Cognum Publishing House; 2022, p. 68-9. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).*

ДОАТОК Б

Відомості про апробацію результатів апробації

1. 101–а підсумкова наукова конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, 10, 12, 17 лютого 2020 р.) *(доповідь, публікація)*.

2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні» (м. Одеса, 12-13 березня, 2021 р.) *(публікація, стендова доповідь)*.

3. 102-а підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 08, 10, 15 лютого, 2021 р.) *(публікація, доповідь)*.

4. Науково-практична конференція і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» на тему «Природно-осередкові, емерджентні та ре емерджентні» (м. Тернопіль, 13-14 травня, 2021 р.) *(доповідь)*.

5. Науково-практична конференція і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» на тему «Природно-осередкові, емерджентні та ре емерджентні» (м. Тернопіль, 13-14 травня, 2021 р.) *(доповідь)*.

6. 103-я підсумкової науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 07, 09, 14 лютого, 2022 р.) *(публікація, доповідь)*.

7. Міжнародна науково-практична конференція «Наука, освіта, технології і суспільство: нові дослідження і перспективи» (м. Полтава, 20 вересня, 2022 р.) *(публікація)*.

8. Міжнародна науково-практична конференція «Наука, освіта, технології і суспільство: нові дослідження і перспективи» (м. Полтава 20 вересня, 2022 р.) *(публікація)*.

9. 14th International scientific and practical conference «Innovations and prospects of world science» (Vancouver, Canada, 14-16 of September, 2022) *(публікація)*.

10. The 1st International Scientific and Practical Conference «Current trends in the development of modern scientific thoughts» (Haifa, Israel 27-30 of September 2022) *(публікація)*.

11. The 1st International scientific and practical conference «Science and innovation of modern world» (London, United Kingdom, 28-30 of September, 2022) *(публікація)*.

Додаток Б1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП
«Тернопільська міська
комунальна лікарня швидкої
допомоги»

Ярослав Чайківський

2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики ВІЛ-інфекції з додатковим визначенням навантаження ВІЛ в крові та лікворі»

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; зав. кафедри інфекційних хвороб та епідеміології В.Д. Москалюк, асистент кафедри Ю.І. Бойко.

3. Джерело інформації: The capacity of HIV in the blood and cerebrospinal fluid depending on the antiretroviral / Boiko Yu.I., Moskaliuk V.D., Randuk Yu.O., Balaniuk I.V., Rudan I.V., Kolotylo T.R. // Journal of medicine and life – 2022 – Vol: Issue 5 – P.36-43.

4. Термін впровадження: 2021 р. – 2022 р.

5. Впроваджено: в інфекційному відділенні для вдосконалення ранньої діагностики уражень нервової системи на тлі ВІЛ-інфекції.

Ефективність впровадження: Прийом антиретровірусної терапії приводить до зниження кількості ВІЛ і в крові, і в лікворі. Проте динаміка супресії вірусів у цих біологічних рідинах значно розрізняється. У пацієнтів, які отримують АРТ, різниця між навантаженнями ВІЛ у крові й лікворі значно менша, ніж у нелікованих пацієнтів. Тому зазначений додатковий лабораторний критерій дає змогу домогтися суттєвого уточнення наявності вірусу в лікворі та ефективності лікування, підтвердити чи виключити нервові порушення у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

6. Відповідальний за впровадження:

Завідувач інфекційного відділення

Оксана Кадубець

« 11 » 04 2022 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Заліщицька центральна
міська лікарня» Заліщицької
міської ради

Василь ОСКОРІП

2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики стадій ВІЛ-інфекції з додатковою оцінкою вищих коркових функцій мозку».

1. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; професор кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Василь МОСКАЛЮК, асистент кафедри Юлія БОЙКО, головний лікар Заліщицької КНП «Заліщицька центральна міська лікарня» Василь ОСКОРІП.

2. Джерело інформації: Когнітивні порушення при ВІЛ-інфекції / В.Д. Москалюк, Ю.І. Бойко, Ю.О. Рандюк, І.В. Баланюк // Інфекційні хвороби – 2020 – № 3 (101) – С.36-43.

3. Термін впровадження: 2022 р. – 2023 р.

4. Впроваджено: в інфекційному відділенні для вдосконалення відомої класифікації стадій ВІЛ-інфекції.

5. Ефективність впровадження: у ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігаються порушення когнітивних функцій (пам'ять, інтелект, навчання), розлади свідомості та уваги, емоційні й поведінкові розлади аж до тяжкого ураження ЦНС – ВІЛ-асоційованої деменції. Клінічні ознаки ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС у вигляді помірного зниження нейрокогнітивних функцій виявляються у 22,4 % хворих на ВІЛ-інфекцію, причому з наростанням ступеня імунодефіциту кількість осіб з легкими когнітивними порушеннями зростає. Тому відому класифікацію стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, яка для оцінки прогресування ВІЛ-інфекції передбачає використання тільки анамнестичних відомостей пацієнта та видимих клінічних проявів, необхідно доповнити додатковим визначенням стану вищих коркових функцій мозку. Зазначений додатковий критерій дає змогу домогтися суттєвого уточнення глибини імунодефіциту.

7. Відповідальний за впровадження:

Відповідальний за впровадження:
Завідувач інфекційного відділення



Василь КАВЧАК

« 02 » 05 2022 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
Чернівецького обласного центру
профілактики та боротьби зі СНІДом
Володимир МОЧУЛЬСЬКИЙ



« 05 » 09 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Дослідження пограничних нервово-психічних розладів на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції».

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2.; зав. кафедри інфекційних хвороб та епідеміології В.Д. Москалюк, асистент кафедри Ю.І. Бойко.

3. Джерело інформації: Пограничні нервово-психічні розлади / Ю.І. Бойко / Інфекційні хвороби. – 2022. – №1. – Р 52-60.

4. Термін впровадження: 2021 р. – 2022 р.

5. Впроваджено: в інфекційному відділенні для вдосконалення ранньої діагностики нервово-психічних розладів на фоні ВІЛ-інфекції.

6. Ефективність впровадження: На ранніх стадіях ВІЛ-інфекції виявляються пограничні психічні розлади у вигляді таких синдромів: тривожний, астеничний, депресивний та їх поєднання. Саме встановлення клінічних особливостей пограничних нервово-психічних розладів у хворих на ВІЛ-інфекцію на ранніх стадіях дозволить визначити доцільність комплексної психотерапевтичної підтримки.

Відповідальний за впровадження:

Лікар-інфекціоніст

Дарій СРЕМЕНЧУК

« 05 » 09 2022 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
ОКНП «Чернівецька обласна
клінічна лікарня»
Дмитро ДОМБРОВСЬКИЙ

«22» 08 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб оптимізації алгоритму діагностики ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС методом визначення рівня навантаження ВІЛ у зразках спинномозкової рідини»

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2.; зав. кафедри інфекційних хвороб та епідеміології В.Д. Москалюк, асистент кафедри Ю.І. Бойко, В.Б. Миндреску.

3. Джерело інформації: Навантаження ВІЛ у крові та лікворі при ВІЛ-асоційованих неврологічних порушеннях / Москалюк В.Д. // Медична наука України – 2022 – 18(3).

4. Термін впровадження: 2022 р. – 2023 р.

5. Впроваджено: в інфекційному відділенні для вдосконалення ранньої діагностики уражень нервової системи на тлі ВІЛ-інфекції.

Ефективність впровадження: Існують дані, що свідчать про випадки дискордантних результатів визначення вірусного навантаження у крові та інших біологічних зразках одного й того ж пацієнта. Вірусне навантаження ліквору та плазми крові не завжди корелює: у деяких хворих вірусне навантаження СМР набагато перевищує його у плазмі та навпаки. Різниця між рівнем вірусного навантаження ВІЛ у сироватці та СМР може відображати формування двох незалежних резервуарів реплікації ВІЛ в організмі людини. Тому зазначений додатковий лабораторний критерій дає змогу домогтися суттєвого уточнення наявності вірусу в лікворі та ефективності лікування, підтвердити чи виключити нервові порушення у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

6. Відповідальний за впровадження:

Завідувач інфекційного відділення

Валентина МИНДРЕСКУ



«22» 08 2022 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
та лікувальної роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету
доцент Тарас КОБРИН

« 22 » 03 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ у навчальний процес

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** «Клінічні особливості пограничних нервово-психічних розладів у хворих на ВІЛ-інфекцію».
- 2. Установа розробник:** Буковинський державний медичний університет, 58000, м. Чернівці, Театральна площа, 2; зав. кафедри інфекційних хвороб та епідеміології проф. В.Д. Москалюк, асистент кафедри Ю.І. Бойко.
- 3. Джерело інформації:** Пограничні нервово-психічні розлади у ВІЛ-інфікованих осіб / Бойко ЮІ / Інфекційні хвороби. 2022; 1:52–60.
- 4. Впроваджено (назва навчального закладу):** у навчальний процес кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять.
- 5. Термін впровадження:** 2021 – 2022 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедри
інфекційних хвороб та
епідеміології ІФНМУ,
д.мед.наук, професорка



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ

Олександра ПРИШЛЯК

Підпис: _____
Прізвище: _____

Олександра Пришляк

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Тернопільського
національного медичного
університету ім. І.Я. Горбачевського
проф. Аркадій ШУЛЬГАЙ



2022 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
у навчальний процес**

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** «Особливості порушень когнітивних функцій у хворих на ВІЛ-інфекцію».
- 2. Установа розробник:** Буковинський державний медичний університет, 58000, м.Чернівці, Театральна площа, 2; зав.кафедри інфекційних хвороб та епідеміології проф. В.Д. Москалюк, асистент кафедри Ю.І. Бойко.
- 3. Джерело інформації:** Когнітивні порушення при ВІЛ-інфекції / Москалюк ВД, Бойко ЮІ, Рандюк ЮО, Баланюк ІВ / Інфекційні хвороби. 2020; 3:36–43.
- 4. Впроваджено (назва навчального закладу):** у навчальний процес кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять.
- 5. Термін впровадження:** 2021 – 2022 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:

професор кафедри інфекційних
хвороб з епідеміологією, шкірними та
венеричними хворобами
ТНМУ ім.І.Я. Горбачевського,
д. мед. наук, професор

Василь КОПЧА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького
доц. Ірина СОЛОНІНКО



«20» 10 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ у навчальний процес

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб дослідження вищих коркових функцій та емоційної сфери у хворих на ВІЛ-інфекцію».
- 2. Установа розробник, адреса, виконавці:** Буковинський державний медичний університет, 58000, м.Чернівці, Театральна площа, 2; зав.кафедри інфекційних хвороб та епідеміології професор В.Д. Москалюк, асистент кафедри Ю.І. Бойко.
- 3. Джерело інформації:** Когнітивні порушення при ВІЛ-інфекції / Москалюк ВД, Бойко ЮІ, Рандюк ЮО, Баланюк ІВ / Інфекційні хвороби. 2020; 3:36–43.
- 4. Де впроваджено (назва навчального закладу):**
у навчальний процес кафедри інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять.
- 5. Термін впровадження:** 2021 – 2022 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету,
доктор медичних наук, професор



Олександр ЗІНЧУК