

НАВАНТАЖЕННЯ ВІЛ У КРОВІ ТА ЛІКВОРИ ПРИ ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИХ НЕВРОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕННЯХ

Бойко Ю.І. <https://orcid.org/0000-0001-6542-6844>

Москалюк В.Д. <https://orcid.org/0000-0001-6206-1210>

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

yu.boiko@bsmu.edu.ua

Актуальність. Питання реплікації та концентрації вірусу імунодефіциту людини (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. Різниця між рівнем вірусного навантаження ВІЛ у різних тканинах і біологічних рідинах може відображати формування декількох незалежних резервуарів реплікації ВІЛ в організмі людини.

Ціль: встановити зв'язок між наявністю ВІЛ-асоційованого ураження центральної нервової системи (ЦНС), кількістю CD4⁺-лімфоцитів у крові, рівнем навантаження ВІЛ у плазмі крові та лікворі.

Матеріали та методи. Обстежили 87 хворих на ВІЛ-інфекцію з клінічними ознаками ураження ЦНС, які не мали досвіду прийому антиретровірусних препаратів. Дослідили парні зразки крові й ліквору для встановлення рівня вірусного навантаження в обох біологічних рідинах, а також кількості CD4⁺-лімфоцитів у крові.

Результати. 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 спинномозковій рідині був у середньому вищий на 1,5 Іг 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 Іг копій РНК/мл.

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 спинномозковій рідині на 1,5 Іг 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 Іг копій РНК/мл порівняно з 1,8 Іг 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.

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

Висновок. 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 спинномозкової рідини, який дорівнює або перевищує 4,00 Іг копій РНК/мл, що свідчить про значну вірогідність наявності у пацієнта ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС.

Ключові слова: ВІЛ-асоційоване ураження ЦНС, нейрокогнітивні порушення, ліквор, навантаження ВІЛ.

Актуальність. Відомо, що 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 [1].

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.

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

Ризик автономної реплікації вірусу в окремих тканинах організму може бути пов'язаний з недо-статнім проникненням антиретровірусних препаратів у різні відділи організму. Наприклад, великий розмір молекули енфувіртиду не дозволяє йому проникати крізь гематоенцефалічний і гематотестикулярний бар'єри [2]. Концентрація одного з нуклеозидних інгібіторів, ефавірензу, складає в лікворі тільки 0,5 %, порівняно з плазмою крові, хоча й досягає необхідного рівня IC50 [3].

При вивченні патогенезу 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 [4; 5]. Вірусне навантаження (ВН) ліквору та плазми крові не завжди корелює: у деяких хворих вірусне навантаження спинномозкової рідини (СМР) набагато перевищує його у плазмі та навпаки [6]. Різниця між рівнем вірусного навантаження ВІЛ у сироватці та СМР може відображати формування двох незалежних резервуарів реплікації ВІЛ в організмі людини.

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

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 87 хворих на ВІЛ-інфекцію із симптомами ураження ЦНС і без них, які не мали досвіду прийому антиретровірусних препаратів (АРВП). Їх відбір у дослідження здійснювали методом спонтанної вибірки серед осіб, які звернулися у Чернівецький обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом. Дослідження здійснювали на базі зазначеного центру, а також в лабораторії комунальної установи Тернопільської обласної ради «Обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом», лабораторії Івано-Франківського обласного комунального центру профілактики і боротьби зі СНІДом, а також діагностичного центру Буковинського державного медичного університету.

Усі хворі обстежені відповідно до наказу МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. «Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» [7].

Основним лімітуючим фактором для включення хворого у дослідження була його згода 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.

Середній вік усіх хворих становив (34,5±7,4) роки (діапазон від 18 до 60 років).

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).

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 імунодефіциту людини.

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.

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.

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 напрямку 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.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

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, $P > 0,05$).

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 Іг 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. 1). Різниця між навантаженням ВІЛ у крові й лікворі пацієнтів з неврологічними порушеннями становила всього 0,8 Іг 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 давності захворювання за відсутності антиретровірусної терапії.

Виконаний аналіз показав, що різниця між навантаженням ВІЛ у крові та лікворі за наявності нейрокогнітивних порушень скорочувалася до 0,8 Іг копій РНК/мл порівняно з 1,8 Іг копій РНК/мл у групі осіб без ознак ураження ЦНС.

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). 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. 1).

Таблиця 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 (Іг копій РНК/мл)	5,7 (5,3-6,0)	5,2 (4,9-5,5)	$P > 0,05$
Концентрація ВІЛ у лікворі (Іг 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 (Іг 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)	$P < 0,01$

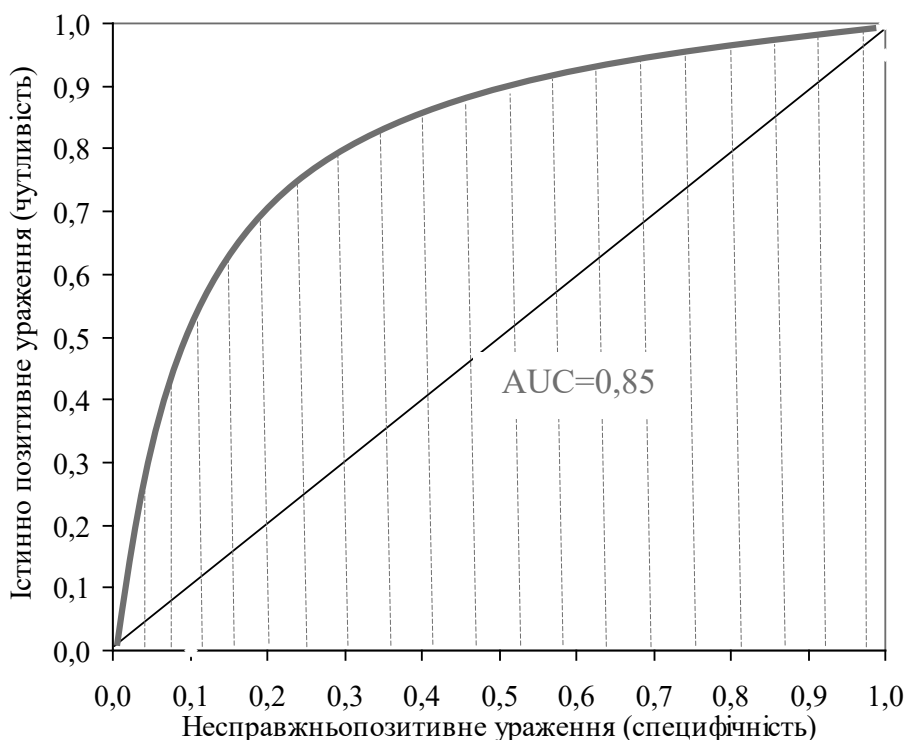


Рис. 1. ROC-крива інформативності методу визначення кількості ВІЛ у СМР для виявлення у хворих ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС, побудована за допомогою електронного статистичного пакету NCSS (AUC=0,85 – «дуже добра прогностична модель», P<0,001)

Встановлення порогів 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 дорівнює або перевищує 4,00 lg копій РНК/мл (10 000 копій РНК/мл), свідчить 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 (табл. 2).

Отже:

1. Виявлення у лікворі рівня навантаження ВІЛ, що дорівнює 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 (прогностична цінність позитивного результату)

Таблиця 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 рівне 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)

при навантаженні ВІЛ у СМР, що дорівнює або перевищує 4,00 Іg 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 Іg копій РНК/мл склала 86 %. 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.

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 Іg копій РНК/мл, в 4,8 рази 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 Іg копій РНК/мл, в 17,2 рази вищі, ніж діагностувати нейрокогнітивні порушення у пацієнтів з вірусним навантаженням у СМР менше 4,00 Іg копій РНК/мл (відношення шансів OR, $P < 0,001$).

Результати досліджень дають змогу прогнозувати ефективність АРТ при ВІЛ-асоційованих неврологічних порушеннях. Адже механізм дії антиретровірусних препаратів спрямований на припинення інфікування здорових клітин (нуклеотидні та нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази, інгібітори інтегрази і злиття, блокатори рецепторів), або веде до формування віріонів, нездатних інфікувати нові клітини (інгібітори протеази), 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, доки 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 [8].

ВИСНОВКИ

1. 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.

2. Виявлення рівня навантаження ВІЛ у СМР $\geq 4,00$ Іg копій РНК/мл у хворих, які не отримують антиретровірусних препаратів, має діагностичну чутливість 76 % і діагностичну специфічність 84 % відносно наявності у пацієнта ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС.

3. За відсутності терапії у хворих з клінічними ознаками ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС навантаження ВІЛ у лікворі в середньому на 1,5 Іg копій РНК/мл вище, ніж у пацієнтів без порушення функцій ЦНС, а різниця між концентрацією ВІЛ у крові й лікворі становить всього 0,8 Іg копій РНК/мл.

4. Високий рівень навантаження ВІЛ у лікворі, що перевищує 4,00 Іg копій РНК/мл, за наявності ознак ураження ЦНС можна розцінювати як додаткове показання для призначення антиретровірусної терапії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

- Laren MC, Fellay PJ. HIV-1 and human genetic variation. *Nat Rev Genet*, 2021 Oct; 22(10):645-657. DOI: 10.1038/s41576-021-00378-0
View at:

- Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41576-021-00378-0>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34168330/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8223526/>
2. Ding X, Zhang X, Chong H, Zhu Y, Wei H, Wu X, He J, Wang X, He Y. Efavirtide (T20) – base lipopeptide is a potent HIV-1 cell fusion inhibitor: implications for viral entry and inhibition. *Journal of Virology*. 2017; 91 (18):e00831-17. DOI: 10.1128/JVI.00831-17
View at:
Publisher Site: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.00831-17>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28659478/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5571253/>
3. Van den Hof M, Blokhuis C, Cohen S, Scherpbier HJ, Wit FWNM, Pistorius MCM, Kootstra NA, Teunissen CE, Mathot RAA, Pajkrt D. CNS penetration of ART in HIV-infected children. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018 Feb; 73 (2): 484-9. DOI: 10.1093/jac/dkx396
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/jac/article/73/2/484/4604697?login=false>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29126299/>
4. Lee AM, Bai HX, Zou Y, Qiu D, Zhou J, Alvarez MM-L, Zhang P, Tao Y, Tang X, Xiao B, Yang L. Safety and diagnostic value of brain biopsy in HIV patients: a case series and meta-analysis of 1209 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2016; 87(7):722-733. DOI: 10.1136/jnnp-2015-312037
View at:
Publisher Site: <https://jnnp.bmj.com/content/87/7/722>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26758989/>
5. Curley P, Rajoli RKR, Moss DM, Liptrott NJ, Liptrott NJ, Letendre S, Owen A, Siccardi M. Efavirenz Is Predicted To Accumulate in Brain Tissue: an In Silico, In Vitro, and In Vivo Investigation. *Antimicrobial agents and chemotherapy. American Society for Microbiology*. 2016 Dec 27;61(1):e01841-16. DOI: 10.1128/AAC.01841-16
View at:
Publisher Site: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.01841-16>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27799216/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5192136/>
6. Niemczak C, Fellows A, Lichtenstein J, White-Schwoch T, Magohe A, Gui J, Wilbur J, Clavier O, Massawe E, Moshi N, Boivin M, Kraus N, Buckey J. Central Auditory tests to track cognitive function in people with HIV: Longitudinal Cohort Study. *JMIR Form Res* 2021 Feb 9;5(2):e26406. DOI: 10.2196/26406
View at:
Publisher Site: <https://formative.jmir.org/2021/2/e26406/>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33470933/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7902183/>
7. [Clinical protocol of antiretroviral therapy of HIV infection in adults and adolescents]. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 551 dated 12.07.2010 (as amended No. 776 dated 10.09.2010) [in Ukrainian]
View at:
Publisher Site: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=11177>
8. Abreu C, Shirk EN, Queen SE, Beck SE, Mangus LM, Pate KAM, Mankowski JL, Gama L, Clements JE. Brain macrophages harbor latent, infectious simian immunodeficiency virus. *AIDS*. 2019 Dec; 33(Suppl 2):S181-S188. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002269.
View at:
Publisher Site: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2019/12012/Brain_macrophages_harbor_latent_infectious_simian.9.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31789817/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7058191/>

Article history:
Received: 07.09.2022
Revision requested: 19.09.2022
Revision received: 25.09.2022
Accepted: 27.09.2022
Published: 30.09.2022

BLOOD AND CEREBROSPINAL FLUID HIV LOAD IN PATIENTS WITH HIV-ASSOCIATED NEUROLOGICAL DISORDERS**Boiko Yu.I., Moskaliuk V.D.***Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine*

yu.boiko@bsmu.edu.ua

Relevance. The issues of replication and concentration of the human immunodeficiency virus (HIV) in various tissues and body fluids remain insufficiently studied. Solving this problem is hindered by the lack of simple, cheap and accessible methods for quantitative determination of HIV in various tissue samples.

Objective is to establish a relationship between the presence of HIV-associated damage of the central nervous system (CNS), the number of CD4+ lymphocytes in the blood, and the level of HIV load in blood plasma and cerebrospinal fluid. The difference between the level of HIV viral load in different tissues and biological fluids may reflect the formation of several independent reservoirs of HIV replication in the human body.

Materials and methods. 87 patients with HIV infection with clinical signs of central nervous system damage who had no experience of taking antiretroviral drugs (ARVP) were examined. Paired samples of blood and cerebrospinal fluid were analyzed to determine the level of viral load in both biological fluids, as well as the number of CD4+ lymphocytes in the blood.

Results. It was established that the patient's presence of clinical signs of CNS damage was reliably correlated with the level of HIV load in the cerebrospinal fluid (logistic regression, $P < 0.001$) and was not associated with the content of CD4+ lymphocytes or the level of HIV load in the blood (logistic regression, $P > 0.05$).

The level of HIV load in the cerebrospinal fluid (CSF) was on average 1.5 lg RNA copies/ml higher ($P < 0.001$) in patients with neurological disorders despite the fact that the mean CD4+ lymphocyte count and HIV load in blood in both groups of patients did not differ. The difference between the HIV load in blood and cerebrospinal fluid of patients with neurological disorders was only 0.8 lg RNA copies/ml.

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 CNS damage, the level of HIV load in CSF is 1.5 lg RNA copies/ml higher, compared with 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 to 1.8 lg RNA copies/ml in the group of individuals without signs of CNS damage. The presence of HIV-associated damage to the central nervous system is not statistically related to the content of CD4+ lymphocytes or the level of HIV load in the blood.

Statistical analysis showed that a CSF HIV load equal to or greater than 4.00 lg RNA copies/mL (10,000 RNA copies/mL) indicated a significant likelihood of HIV-associated CNS involvement in patients ($P < 0.001$).

Conclusion. 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 of the presence of an HIV-associated lesion of the CNS in the patient.

Key words: HIV-associated damage to the central nervous system, neurocognitive disorders, cerebrospinal fluid, HIV burden.