

©К. Ю. Литвин, Л. Р. Шостакович-Корецька, О. О. Волікова  
ДЗ “Дніпропетровська медична академія МОЗ України”

## АСОЦІАЦІЇ АЛЕЛІВ HLA-DRB1 З РОЗВИТКОМ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ ТА КОМОРБІДНІСТЮ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ СНІД

**Резюме.** Складна ситуація з ВІЛ-інфекцією в Україні потребує комплексного підходу до вирішення складних питань ведення пацієнтів із ВІЛ/СНІД.

**Мета дослідження** – визначити асоціації алелей HLA-DRB1 із розвитком ВІЛ-інфекції та коморбідністю.

**Матеріали і методи.** У дослідження було включено 70 пацієнтів із 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції, які перебували на амбулаторному спостереженні у відділеннях Дніпропетровського обласного та міського центрів профілактики та боротьби зі СНІД (м. Дніпро). Більшість хворих склали чоловіки – 41 (58,6 %). Вік хворих коливався від 24 до 61 року та в середньому був (38,91±0,87) року. Типування DRB1-алелей проводили методом ПЛР варіантом сіквенспецифічних праймерів (PCR-SSP) з використанням наборів HLA-ДНК-ТЕХ ДНК-Технологія (RU). Окремо проаналізовано: туберкульоз (n=26) і церебральний токсоплазмоз (n=23), інші захворювання (ВІЛ – енцефалопатія, сепсис, генералізований кандидоз, герпетична інфекція, ЦМВ хоріоретиніт, ВІЛ-кардіоміопатія) були об'єднані в групу інших (n=21). Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакета прикладних програм STATISTICA v.6.1®.

**Результати досліджень та їх обговорення.** У хворих з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції найчастіше відзначали алелі локусів DRB1\*01 (25,7 %), DRB1\*04 (20,0 %), DRB1\*07 (27,1 %), DRB1\*11 (38,6 %), DRB1\*13 (18,6 %), DRB1\*15 (18,6 %), DRB1\*16 (24,3 %). Алелі генів DRB1\*02, DRB1\*05, DRB1\*06, DRB1\*09, DRB1\*18 не виявлялись в жодному випадку. Встановлено тенденції до збільшення серед хворих із токсоплазмозом носіїв алелів DRB1\*01 (34,8 %), DRB1\*15 (26,1 %), DRB1\*16 (34,8 %), ніж при інших опортуністичних захворюваннях, 21,3 % (p=0,254 FET), 14,9 % (p=0,330 FET) і 19,1 % (p=0,234 FET) відповідно. Ризик розвитку токсоплазмозу серед ВІЛ-позитивних пацієнтів з алелями DRB1\*13 був вірогідно нижче (p=0,012 FET), а у носіїв алелів генів DRB1\*16 – вище, ніж при туберкульозі (p=0,032 FET). Відмінною особливістю туберкульозу була більша частота носійства алелів гена DRB1\*13 (34,8 %) та DRB1\*08 (11,5 %) порівняно з іншими інфекціями. Гаплотип DRB1\*08 виявлявся лише у хворих на туберкульоз ЦНС. Менший ризик розвитку туберкульозу, ніж інших захворювань (p=0,058) та токсоплазмозу (p=0,032) визначено у пацієнтів, які мали гаплотип DRB1\*16. Більш низька кількість CD4 в період 4 клінічної стадії ВІЛ була пов'язана з DRB1\*11, rs= -0,26; p<0,05, а зниження рівня CD4 в динаміці спостереження – з DRB1\*17 (rs= -0,26; p<0,05). Найбільший рівень ВІЛ РНК спостерігався у носіїв алелів DRB1\*04 (rs=+0,26; p<0,05). Прогресуюча реплікація вірусу в динаміці була пов'язана з наявністю DRB1\*03 (rs= +0,42; p<0,001). При аналізі залежності термінів від виявлення ВІЛ-статусу до розвитку 4 клінічної стадії ВІЛ визначено, що пацієнти з варіантами алелів DRB1\*01 (rs=+0,29; p<0,05), DRB1\*07 (rs=+0,27; p<0,05) мають більш повільний розвиток ВІЛ-інфекції, що можна розцінювати як свого роду протекторну дію даних гаплотипів, навпаки, носії алелів DRB1\*15 (rs=-0,28; p<0,05) виявились більш прихильні до швидкого розвитку захворювання.

**Висновки.** Типування алелів DRB1 HLA-класу II виявилось корисним для прогнозування розвитку ВІЛ-інфекції та коморбідності у пацієнтів із ВІЛ.

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція; генотип; HLA-DRB1 алелі; коморбідність.

**ВСТУП** Ситуація з ВІЛ-інфекцією в Україні залишається складною. За даними Центру громадського здоров'я [1], у ряді областей України на початок у 2017 р. знов намітилась тенденція до зростання захворюваності на ВІЛ та високі темпи приросту показника смертності від СНІД [1], що потребує комплексного підходу до вирішення складних питань ведення пацієнтів та пошуку ефективних маркерів прогнозування ВІЛ-інфекції. Упродовж останнього часу активно вивчається зв'язок прогресування ВІЛ та розвитку коморбідності при ВІЛ-інфекції з генетичними факторами, зокрема варіантами поліморфізму локусів HLA-DRB1. Роль системи HLA у сприяльності або резистентності до розвитку ВІЛ підтверджено в багатьох роботах [2–5]. W. X. Li et al. [2] демонструють вплив варіацій HLA на здатність до захисту проти ВІЛ-1. Автори доводять, що наявність DRB1\*01: 01 та DRB1\*15: 01 сприяє розвитку резистентності до ВІЛ-інфекції, та, навпаки, DRB1\*13: 01 асоціюється з високим ризиком інфікування ВІЛ-1. Дослідження B. Diao et al. [6] свідчать про тісний зв'язок між поліморфізмом алелів HLA-DRB1 при вживанні наркотиків із ВІЛ-інфекцією. Існують роботи, які доводять зв'язок поліморфізму класу II HLA з вірусним навантаженням ВІЛ РНК у плазмі крові, зокрема локуси DRB1\*13: 02 та \*03: 01 пов'язують з підвищеною кількістю ВІЛ РНК копій, разом з тим, як DRB1\*12: 01 та \*15: 02 навпаки, асоціюються з меншою віремією [7, 8]. Припускається наявність захисної дії гена DRB1\*13:03 відносно вірусу гепатиту В у пацієнтів із ВІЛ [9]. Визнано роль

HLA-DRB1 у розвитку опортуністичних інфекцій. Так, ряд досліджень свідчить про асоціації між деякими характеристиками HLA та ризиком розвитку туберкульозу у ВІЛ інфікованих пацієнтів [10–13]. Є дані про захисну дію гаплотипу HLA-DRB1\*15 проти розвитку прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії [3].

Однак мала чисельність груп досліджень у роботах, які існують, потребує продовження вивчення ролі генетичних факторів у прогресуванні ВІЛ та розвитку коморбідності для удосконалення ведення пацієнтів із ВІЛ-інфекцією/СНІД.

**Метою дослідження** було визначити асоціації алелів HLA-DRB1 з розвитком ВІЛ-інфекції та коморбідністю.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** У дослідження було включено 70 пацієнтів з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції, які перебували на амбулаторному спостереженні у відділеннях Дніпропетровського обласного та міського центрів профілактики та боротьби зі СНІД (м. Дніпро). Більшість хворих склали чоловіки – 41 (58,6 %), жінок було 29 (41,4 %). Вік хворих коливався від 24 до 61 року та в середньому склав (38,91±0,87) року.

Типування DRB1-алелів проводили методом ПЛР варіантом сіквенспецифічних праймерів (PCR-SSP). Дослідження здійснювалось наборами HLA-ДНК-ТЕХ для типування генів DRB1 виробництва ДНК-Технологія (RU). Дослідження виконували за згодою всіх пацієнтів.

Показники кількості Т-лімфоцитів CD4+ та ВІЛ РНК плазми крові враховували у період клінічної маніфестації

коморбідних станів (використані дані з медичних карток пацієнтів).

Серед коморбідних станів у пацієнтів із ВІЛ окремо проаналізовано найчисельніші групи: туберкульоз (n=26) і церебральний токсоплазмоз (n=23), інші захворювання (ВІЛ-енцефалопатія, сепсис, генералізований кандидоз, герпетична інфекція ЦМВ хоріоретиніт, ВІЛ-кардіоміопатія) були об'єднані в групу інших (n=21). Діагнози обґрунтовані спеціальними лабораторними та/або даними томографії, відповіддю на терапію, а в летальних випадках – результатами автопсії.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакета прикладних програм STATISTICA v.6.1®. З урахуванням закону розподілу кількісних ознак (критерій Shapiro–Wilk's W test) використовували параметричні й непараметричні характеристики і методи порівняння: для нормального закону розподілу – середнє арифметичне (M), стандартну похибку (m), критерій Стьюдента (t), однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA, в інших випадках – медіану (Me), інтерквартильний розмах (interquartile range – IQR), критерій Манна–Уїтні (U), критерій Краскела–Уоліса з поправкою Бонфероні. Порівняння відносних показників проводили за двостороннім точним критерієм Фішера (FET) і критерієм Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ). Виконували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (rs). Критичний рівень статистичної значимості при перевірці гіпотез приймали <5 % (p<0,05).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальну характеристику 70 хворих із 4 клінічною стадією ВІЛ наведено у таблиці 1. Виділені групи пацієнтів з різними коморбідними станами вірогідно не розрізнялись за віком пацієнтів (p=0,193 за ANOVA), але токсоплазмозну інфекцію ЦНС частіше мали жінки (56,5 %), а туберкульоз – чоловіки (73,1 %). Суттєвих відмінностей між різними шляхами трансмісії ВІЛ не виявлено (p>0,05), проте у пацієнтів із токсоплазмозом вірогідно частіше відзначали

статевий шлях інфікування (69,6 проти 29,8 % у пацієнтів з іншими коморбідними станами; p=0,002 за FET). В 9 випадках (12,8 %) отримати інформацію про шлях інфікування не вдалося. Медіана часу від виявлення ВІЛ до клінічних проявів у тематичних хворих становила 5 років (IQR 3,5–9,0). У 8 випадках (11,4 %) ВІЛ-статус було встановлено у той же рік або одночасно з розвитком церебрального токсоплазмозу (p<0,01 порівняно з іншими опортуністичними захворюваннями). Більшість пацієнтів – 66 (94,3 %) було виписано з лікарні з покращенням стану, 4 (5,7 %) хворих померли внаслідок розвитку СНІД.

В більшості випадків у ВІЛ-інфікованих пацієнтів маніфестація захворювань відбувалась на тлі глибокої імуносупресії та високого вірусного навантаження РНК ВІЛ, особливо в групі пацієнтів з токсоплазмозною інфекцією. Як видно з таблиці 1, третина пацієнтів – 21 (30,0 %), мала рівень CD4 менший 50 клітин/мкл, з них 14 осіб з церебральним токсоплазмозом, що складає 60,9 % (p<0,01 за FET порівняно з іншими захворюваннями). Медіана CD4 в період прогресування захворювання у хворих із 4 клінічною стадією складала 83,0 (IQR 42,0–217,0) клітин/мм<sup>3</sup>, а відповідний показник вірусного навантаження РНК ВІЛ (Lg ВН) – 4,74 (IQR 2,89–5,57) копій/мл. Про асоціацію коморбідного перебігу ВІЛ та токсоплазмозної інфекції з низьким рівнем CD4-клітин і високим вірусним навантаженням РНК ВІЛ свідчать відповідні коефіцієнти кореляції – rs=-0,56 (p<0,001) і rs=+0,46 (p<0,001).

Аналіз генотипів за системою HLA II класу у хворих із 4 стадією ВІЛ-інфекції дозволив виявити наступні тенденції (табл. 2).

Із таблиці 2 видно, що у хворих із 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції здебільшого відзначались алелі локусів DRB1\*01 (25,7 %), DRB1\*04 (20,0 %), DRB1\*07 (27,1 %), DRB1\*11 (38,6 %), DRB1\*13 (18,6 %), DRB1\*15 (18,6 %), DRB1\*16 (24,3 %). Алелі генів DRB1\*02, DRB1\*05, DRB1\*06, DRB1\*09, DRB1\*18 не виявлялись в жодному випадку.

Таблиця 1. Характеристики хворих з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції

Показник		Усі пацієнти (n=70)	Токсоплазмоз (n=23)	Туберкульоз (n=26)	Інші захворювання (n=21)
Вік пацієнтів (роки) M±m		38,91±0,87	36,74±1,86	40,46±1,27	39,38±1,28
Чоловіча стать, n (%)		41 (58,6 %)	10 (43,5 %)	19 (73,1 %)*	12 (57,1 %)
Шлях трансмісії, n (%)	парентеральний (СН)	31 (44,3 %)	6 (26,1 %)	15 (57,7 %)*	10 (47,6 %)
	статевий	30 (42,9 %)	16 (69,6 %)	8 (30,8 %)*	6 (28,6 %)*
	невідомо	9 (12,8 %)	1 (4,3 %)	3 (11,5 %)	5 (23,8 %)
Тривалість періоду від встановлення ВІЛ-статусу до розвитку 4 клінічної стадії (роки) n (%) або Me (IQR)	< 1	8 (11,4 %)	8 (34,8 %)	–**	–**
	1– 9	46 (65,7 %)	9 (39,1 %)	21 (80,8 %)**	16 (76,2 %)*
	≥10	16 (22,9 %)	6 (26,1 %)	5 (19,2 %)	5 (23,8 %)
	середня	5,0 (3,5–9,0)	4,0 (0,0–10,0)	5,5 (4,0–7,0)	5,0 (4,0–8,0)
Рівень CD4 (клітин/мм <sup>3</sup> ) в період діагностування 4 клінічної стадії, n (%) або Me (IQR)	0-50	21 (30,0 %)	14 (60,9 %)	4 (15,4%)**	3 (14,3 %)**
	середній	83,0 (42,0–217,0)	43,0 (15,0–58,0)	163,0*** (63,0–273,0)	191,0*** (63,0–243,0)
Вірусне навантаження (ВН), копій/мл, Me (IQR)		54954 (784–368 522)	688316 (111 878–1 203 133)	13097** (784–171 686)	13096*** (178–122 204)
Lg вірусного навантаження (ВН) (копій/мл) Me (IQR)		4,74 (2,89–5,57)	5,84 (5,05–6,07)	4,12** (2,89–5,23)	4,12*** (2,25–5,09)
Динаміка ВН (копій/мл) Me (IQR)		40 (40–44)	40 (40–40)	40 (40–201)	40 (40–40)

Примітка. \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 порівняно з групою хворих на ВІЛ-інфекцію, поєднану з церебральним токсоплазмозом.

Таблиця 2. Частота виявлення алелів HLA-DRB1, асоційованих з церебральним токсоплазмозом, туберкульозом та іншими захворюваннями, n (%)

Алелі генів DRB1	Усі пацієнти з 4 клінічною стадією ВІЛ (n=70), %	Токсоплазмоз (n=23), %	Туберкульоз (n=26), %	Інші захворювання (n=21), %	Відмінність між групами за критерієм $\chi^2$ (p)
01	18 (25,7)	8 (34,8)	6 (23,1)	4 (19,0)	0,691
03	8 (11,4)	3 (13,0)	3 (11,5)	2 (9,5)	0,935
04	14 (20,0)	3 (13,0)	6 (23,1)	5 (23,8)	0,615
07	19 (27,1)	7 (30,4)	7 (26,9)	5 (23,8)	0,429
08	3 (4,3)	–	3 (11,5)	–	0,071
10	1 (1,4)	1 (4,3)	–	–	0,355
11	27 (38,6)	8 (34,8)	10 (38,5)	9 (42,9)	0,894
12	2 (2,9)	–	–	2 (9,5)	0,091
13	13 (18,6)	1 (4,3)	9 (34,6)*	3 (14,3)	0,021
14	2 (2,9)	1 (4,3)	1 (3,8)	–	0,640
15	13 (18,6)	6 (26,1)	4 (15,4)	3 (14,3)	0,207
16	17 (24,3)	8 (34,8)	2 (7,7)*#	7 (33,3)	0,303
17	3 (4,3)	–	1 (3,8)	2 (9,5)	0,294

Примітки: 1) \* –  $p < 0,05$  порівняно з групою хворих на ВІЛ-інфекцією, поєднану з церебральним токсоплазмозом;  
2) # –  $p = 0,058$  за критерієм FET порівняно із групою хворих з іншими опортуністичними захворюваннями.

При детальному аналізі асоціацій алелів локусів DRB1 з найрозповсюдженішими коморбідними станами у пацієнтів 4 клінічної стадії (табл. 2) встановлено тенденції до збільшення серед хворих із токсоплазмозом носіїв алелів DRB1\*01 (34,8 %), DRB1\*15 (26,1%), DRB1\*16 (34,8 %), ніж при інших опортуністичних захворюваннях – 21,3 % ( $p = 0,254$  FET), 14,9 % ( $p = 0,330$  FET) і 19,1% ( $p = 0,234$  FET) відповідно. При цьому ризик розвитку токсоплазмозу серед ВІЛ-позитивних пацієнтів з алелями DRB1\*13 був вірогідно нижче ( $p = 0,012$  FET), а у носіїв алелів гена DRB1\*16 – вище, ніж при туберкульозі ( $p = 0,032$  FET). Відповідні асоціації наведені в таблиці 3.

Помітною особливістю туберкульозної інфекції різних локалізацій була більша частота носійства алелів гена DRB1\*13 (34,8 %) та DRB1\*08 (11,5 %) порівняно з іншими інфекціями. До того ж гаплотип DRB1\*08 виявлявся лише у хворих, які мали туберкульоз ЦНС.

Менший ризик розвитку туберкульозу, ніж інших захворювань ( $p = 0,058$ ) та токсоплазмозу ( $p = 0,032$ ) визначено у пацієнтів з 4 клінічною стадією, які мали гаплотип DRB1\*16.

Аналіз вірогідності летальних випадків серед 70 пацієнтів із 4 клінічною стадією ВІЛ довів, що більш високий ризик спостерігали у носіїв алеля DRB1\*12 ( $r_s = +0,33$ ;  $p < 0,01$ ), а у носіїв алеля DRB1\*04 – визначена тенденція до підвищеного ризику ( $r_s = +0,20$ ;  $p = 0,099$ ).

Дослідження зв'язку імунологічного статусу з варіантами алелів HLA DRB1 у пацієнтів із 4 клінічною стадією ВІЛ довели, що більш низька кількість CD4 в період діагностування захворювань, індикаторних для 4 клінічної стадії ВІЛ, достовірно була пов'язана з DRB1\*11,  $r_s = -0,26$ ;  $p < 0,05$ . Прогресування імуносупресії (зниження кількості CD4 в динаміці спостереження) було пов'язане з DRB1\*17 ( $r_s = -0,26$ ;  $p < 0,05$ ). Щодо вірусного навантаження ВІЛ РНК, дослідженого в динаміці, визначені наступні асоціації.

Таблиця 3. Асоціації алелів HLA-DRB1 з лабораторними та клінічними характеристиками пацієнтів із 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції

Ознака	Алелі генів DRB1	
Низька кількість CD4-клітин/мкл падір та в період розвитку захворювань, індикаторних для 4 клінічної стадії ВІЛ	11	
Високе первинне вірусне навантаження ВІЛ	04	
Реплікація ВІЛ (ВН) в динаміці	зниження	11*
	підвищення або відсутність змін	03
Висока летальність	12; 04*	
Прогресування ВІЛ (тривалість терміну від визначення ВІЛ-статусу до розвитку 4 клінічної стадії)	повільне	01; 07
	швидке	15
Ризик туберкульозу	високий	08; 13
	низький	01*; 16*
Ризик токсоплазмозу	високий	01*; 15*; 16*
	низький	13

Примітка. \* – тенденція, яка при більшій кількості спостережень може досягти рівня статистичної значимості.

Так, більш високий рівень ВІЛ РНК спостерігали у носіїв алеля DRB1\*04 ( $rs=+0,26$ ;  $p<0,05$ ) і при наявності алеля DRB1\*10 виявлено тенденцію до більш високої ВН ВІЛ РНК на початку дослідження ( $rs=+0,21$ ;  $p=0,098$ ). Визначено, що у пацієнтів із наявністю алеля DRB1\*03 була пов'язана прогресуюча реплікація вірусу (збільшення ВН в динаміці –  $rs= +0,42$ ;  $p<0,001$ ).

При аналізі залежності термінів від виявлення ВІЛ-статусу до розвитку 4 клінічної стадії ВІЛ було визначено, що пацієнти з варіантами алелів DRB1\*01 ( $rs=+0,29$ ;  $p<0,05$ ), DRB1\*07 ( $rs=+0,27$ ;  $p<0,05$ ) мають більш повільний розвиток ВІЛ-інфекції, що можна розцінювати як

свого роду протекторну дію даних варіантів гаплотипів, навпаки, носії алелів DRB1\*15 ( $rs=-0,28$ ;  $p<0,05$ ) виявились більш прихильні до швидкого розвитку захворювання.

**ВИСНОВКИ** Типування алелів DRB1-HLA класу II виявилось корисним для прогнозування розвитку ВІЛ-інфекції та коморбідності у пацієнтів із ВІЛ. Отримані дані потребують більш детального аналізу з урахуванням терапії та її тривалості, що дозволить зробити більш точні висновки відносно прогресування ВІЛ у пацієнтів визначених генотипів, необхідні для покращення ведення пацієнтів з ВІЛ/СНІД.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Інформаційний бюлетень "ВІЛ-інфекція в Україні"/ Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України. – К., 2017. – № 47. – 148 с.
2. Association of HLA alleles (A, B, DRB1) and HIV-1 infection in the Han population of Hubei, China/ W. X. Li, J. Xia, X. Zhou [et al.] // Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]. – 2017. – Vol. 37, No. 1. – P. 131–139.
3. JC polyomavirus infection is strongly controlled by human leucocyte antigen class II variants/ E. Sundqvist, D. Buck, C. Warnke [et al.] // PLoS pathogens. – 2014. – Vol. 10, No. 4. – P. e1004084.
4. HIV controllers with HLA-DRB1\* 13 and HLA-DQB1\* 06 alleles have strong, polyfunctional mucosal CD4+ T-cell responses / A. L. Ferre, P. W. Hunt, D. H. McConnell [et al.] // Journal of Virology. – 2010. – Vol. 84, No. 21. – P. 11020–11029.
5. Frequency of HLA class I and 2 alleles in Brazilian patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis/M.de Lourdes Veronese Rodrigues, J. F. de Castro Figueiredo, N. H. S Deghaide [et al.] // Acta Ophthalmologica. – 2003. – Vol. 81, No. 5. – P. 514–516.
6. The association of HLA-DRB1 alleles and drug use with HIV infection in a Chinese Han Cohort / Diao, J. Du, Y. Liu [et al.] // Brazilian Journal of Infectious Diseases. – 2014. – Vol. 18, No. 1. – P. 82–87.
7. Impact of Hla-drb1 allele polymorphisms on control of HIV infection in a Peruvian Msm cohort / B. Oriol-Tordera, A. Llano, C. Ganoza [et al.] // Hla. – 2017. – Vol. 90, No. 4. – P. 234–237.
8. Association of HLA-DRB1–restricted CD4+ T cell responses with HIV immune control / S. Ranasinghe, S. Cutler, I. Davis [et al.] // Nature Medicine. – 2013. – Vol. 19, No. 7. – P. 930.
9. Possession of HLA class II DRB1\* 1303 associates with reduced viral loads in chronic HIV-1 clade C and B infection / B. Julg, E. S. Moodley, Y. Qi [et al.] // Journal of Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 203, No. 6. – P. 803–809.
10. HLA profile in patients with AIDS and tuberculosis / J. F. D. C. Figueiredo, M. D. L. V. Rodrigues, N. H. S. Deghaide, E. A. Donadi // Brazilian Journal of Infectious Diseases. – 2008. – Vol. 12, No. 4. – P. 278–280.
11. HLA class II sequence variants influence tuberculosis risk in populations of European ancestry / G. Sveinbjornsson, D. F. Gudbjartsson, B. V. Halldorsson [et al.] // Nature Genetics. – 2016. – Vol. 48, No. 3. – P. 318.
12. Do HLA class II genes protect against pulmonary tuberculosis? A systematic review and meta-analysis / A. Oliveira-Cortez, A. C. Melo, V. E. Chaves [et al.] // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 35, No. 10. – P. 1567–1580.
13. HLA-DRB1 поліморфізм та ризик виникнення ко-інфекції ВІЛ/туберкульоз / Л. П. Шостакович – Корецька, О. О. Воликова, К. Ю. Литвин [та ін.] // Медичні перспективи. – 2017. – Т. XXII, № 3. – С. 81–88.

Отримано 04.04.18

©K. Yu. Lytvyn, L. R. Shostakovych-Koretskaya, O. O. Volikova  
Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine

## ASSOCIATIONS OF HLA DRB1 ALLELES WITH DEVELOPMENT OF HIV-INFECTIONS AND COMORBIDITY IN PATIENTS WITH AIDS

**Summary.** The complicated situation with HIV in Ukraine requires an integrated approach to addressing the complex issues of managing HIV / AIDS patients.

**The aim of the study** – to investigate association of HLA-DRB1 alleles with development of HIV infection and comorbidity.

**Materials and Methods.** The study included 70 patients with the fourth clinical stage of HIV infection who were followed on outpatient basis in the departments of the Dnipropetrovsk regional and municipal AIDS centers (Dnipro). Most of the patients were men – 41 (58.6 %). The age of the patients varied from 24 to 61 years and on average it was (38.91±0.87) years.

The DRV1 alleles were typed by the PCR method, variant of sequence-specific primers (PCR-SSP). The study was carried out by sets of "HLA-DNA-TEH" for the typing of DRB1 genes produced by "DNA-Technology" (RU). Separately were analyzed: tuberculosis (n=26) and cerebral toxoplasmosis (n=23). Other diseases (HIV- encephalopathy, sepsis, generalized candidiasis, herpetic infection CMV chorioretinitis, HIV-cardiomyopathy) were grouped into group of others (n=21). The statistical processing of the research results was conducted using the STATISTICA v.6.1® application package.

**Results and Discussion.** In patients with 4<sup>th</sup> clinical stage of HIV infection, majority of the alleles were DRB1 \* 01 (25.7 %), DRB1 \* 04 (20.0 %), DRB1 \* 07 (27.1 %), DRB1 \* 11 (38.6 %), DRB1 \* 13 (18.6 %), DRB1 \* 15 (18.6 %), DRB1 \* 16 (24.3 %). Alleles of DRB1 \* 02, DRB1 \* 05, DRB1 \* 06, DRB1 \* 09, DRB1 \* 06, DRB1 \* 09, DRB1 \* 18 genes were not detected. There were tendencies established for increase in patients with toxoplasmosis of carriers of alleles DRB1 \* 01 (34.8%), DRB1 \* 15 (26.1 %), DRB1 \* 16 (34.8 %) than with other opportunistic diseases – 21.3 % ( $p = 0.254$  FET), 14.9 % ( $p = 0.330$  FET) and 19.1 % ( $p = 0.234$  FET) respectively. The risk of developing toxoplasmosis among HIV-positive patients with DRB1 \* 13 alleles was significantly lower ( $p = 0.012$  FET), and



DRB1 \* 16 gene allele carriers were higher than with tuberculosis ( $p = 0.032$  FET). A distinctive feature of tuberculosis was the higher frequency of carrier of alleles of DRB1 \* 13 gene (34.8 %) and DRB1 \* 08 (11.5 %) compared with other infections. The DRB1 \* 08 haplotype was detected only in patients with CNS tuberculosis. Lower risk of developing tuberculosis than other diseases ( $p = 0.058$ ) and toxoplasmosis ( $p = 0.032$ ) was found in patients with DRB1 \* 16 haplotype. Lower levels of CD4 in the 4<sup>th</sup> clinical stage of HIV were associated with DRB1 \* 11,  $rs = -0.26$ ;  $p < 0.05$ , and decrease in the number of CD4 in the dynamics of observation - with DRB1 \* 17 ( $rs = -0.26$ ;  $p < 0.05$ ). A higher level of HIV RNA was observed in the carriers of the DRB1 \* 04 allele ( $rs = + 0.26$ ;  $p < 0.05$ ). The progressive replication of the virus in the dynamics was associated with the presence of DRB1 \* 03 ( $rs = +0.42$ ;  $p < 0.001$ ). In the analysis of the dependence of the terms from the definition of HIV status to the development of the 4<sup>th</sup> clinical stage of HIV, it was determined that patients with variants of the DRB1 \* 01 alleles ( $rs = + 0.29$ ;  $p < 0.05$ ), DRB1 \* 07 ( $rs = + 0.27$ ;  $p < 0.05$ ) have a slower development of HIV infection, which can be regarded as a kind of protective effect of these variants of haplotypes. On the contrary, carriers of DRB1 \* 15 alleles ( $rs = -0.28$ ;  $p < 0.05$ ) were more prone to the rapid development of the disease.

**Conclusions.** The typing of DRV1 HLA Class II alleles is useful in predicting the development of HIV infection and comorbidity in HIV patients.

**Key words:** HIV infection; genotype; HLA-DRV1 allele; comorbidity.

©К. Ю. Литвин, Л. Р. Шостакович-Корецкая, О. А. Воликова  
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

### АССОЦИАЦИИ АЛЛЕЛЕЙ HLA-DRB1 С РАЗВИТИЕМ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И КОМОРБИДНОСТЬЮ У ПАЦИЕНТОВ СО СПИД

**Резюме.** Сложная ситуация с ВИЧ-инфекцией в Украине требует комплексного подхода к решению сложных вопросов ведения пациентов с ВИЧ/СПИД.

**Цель исследования** – определить ассоциации аллелей HLA-DRB1 с развитием ВИЧ-инфекции и коморбидностью.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 70 пациентов с 4 клинической стадией ВИЧ-инфекции, которые находились на амбулаторном наблюдении в отделениях Днепропетровского областного и городского центров профилактики и борьбы со СПИД (г. Днепр). Большинство больных составили мужчины – 41 (58,6 %). Возраст больных колебался от 24 до 61 года и в среднем составил (38,91±0,87) лет. Типирование DRB1-аллелей проводили методом ПЦР вариантом сиквенс-специфических праймеров (PCR-SSP) с использованием наборов HLA-ДНК-ТЕХ (ДНК-Технология (RU)). Отдельно проанализированы: туберкулез ( $n=26$ ) и церебральный токсоплазмоз ( $n=23$ ), другие заболевания (ВИЧ – энцефалопатия, сепсис, генерализованный кандидоз, герпетическая инфекция, ЦМВ хориоретинит, ВИЧ-кардиомиопатия) были объединены в группу других ( $n=21$ ). Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA v.6.1®.

**Результаты исследований и их обсуждение.** У больных с 4 клинической стадией ВИЧ-инфекции чаще всего отмечались аллели локусов DRB1\*01 (25,7 %), DRB1\*04 (20,0 %), DRB1\*07 (27,1 %), DRB1\*11 (38,6 %), DRB1\*13 (18,6 %), DRB1\*15 (18,6 %), DRB1\*16 (24,3 %). Аллели генов DRB1\*02, DRB1\*05, DRB1\*06, DRB1\*09, DRB1\*18 не выявлялись ни в одном из случаев. Установлено тенденции к увеличению среди больных с токсоплазмозом носителей аллелей DRB1\*01 (34,8 %), DRB1\*15 (26,1 %), DRB1\*16 (34,8 %), чем при других оппортунистических заболеваниях, – 21,3 % ( $p=0,254$  FET), 14,9 % ( $p=0,330$  FET) и 19,1% ( $p=0,234$  FET) соответственно. Риск развития токсоплазмоза среди ВИЧ-положительных пациентов с аллелями DRB1\*13 был достоверно ниже ( $p=0,012$  FET), а у носителей аллелей гена DRB1\*16 – выше, чем при туберкулезе ( $p=0,032$  FET). Отличительной особенностью туберкулеза была большая частота носительства аллелей генов DRB1\*13 (34,8 %) и DRB1\*08 (11,5 %) по сравнению с другими инфекциями. Гаплотип DRB1\*08 оказывался только у больных туберкулезом ЦНС. Меньший риск развития туберкулеза, чем других заболеваний ( $p=0,058$ ) и токсоплазмоза ( $p=0,032$ ) определен у пациентов, имели гаплотип DRB1\*16. Более низкое количество CD4 в период 4 клинической стадии ВИЧ была связана с DRB1\*11,  $rs=-0,26$ ;  $p<0,05$ , а снижение уровня CD4 в динамике наблюдения – с DRB1\*17 ( $rs=-0,26$ ;  $p<0,05$ ). Наибольший уровень ВИЧ РНК наблюдался у носителей аллеля DRB1\*04 ( $rs=+0,26$ ;  $p<0,05$ ). Прогрессирующая репликация вируса в динамике была связана с наличием DRB1\*03 ( $rs=+0,42$ ;  $p<0,001$ ). При анализе зависимости сроков от выявления ВИЧ-статуса до развития 4 клинической стадии ВИЧ определено, что пациенты с вариантами аллелей DRB1\*01 ( $rs=+0,29$ ;  $p<0,05$ ), DRB1\*07 ( $rs=+0,27$ ;  $p<0,05$ ) имеют более медленное развитие ВИЧ-инфекции, что можно расценивать как своего рода протекторное действие данных гаплотипов, и, наоборот, носители аллелей DRB1\*15 ( $rs=-0,28$ ;  $p<0,05$ ) оказались более привержены к быстрому развитию заболевания.

**Выводы.** Типирование аллелей DRB1-HLA класса II оказалось полезным для прогнозирования развития ВИЧ-инфекции и коморбидности у пациентов с ВИЧ.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция; генотип; HLA-DRB1 аллели; коморбидность.