

УДК: 616-02:[616.98:578.828:615.281.8]-037

DOI: 10.15587/2519-4798.2019.179650

ПРЕДИКТОРИ ПРОГРЕСУВАННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ СНІД-ІНДИКАТОРНИХ ОПОРТУНІСТИЧНИХ ІНФЕКЦІЙ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ НА ФОНІ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ (ретроспективне когортне дослідження)

О. Г. Марченко

ВІЛ-інфекція залишається однією з найгостріших проблем сучасної медицини. Пошук предикторів розвитку СНІД-асоційованих опортуністичних інфекцій (ОІ) на фоні антиретровірусної терапії (АРТ) є актуальним науково-практичним завданням.

Мета дослідження – дослідити предиктори прогресування та створити прогностичну модель розвитку СНІД-індикаторних опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують АРТ на основі визначення клініко-генетичних маркерів.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне когортне дослідження 181 ВІЛ-інфікованого пацієнта. Для статистичної обробки даних використовувалась логістична регресія та ROC-аналіз.

Результати дослідження. В результаті аналізу 27 потенційних предикторів розвитку СНІД-асоційованих ОІ на фоні АРТ, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів ідентифіковано 10 значимих, від яких залежить прогресування ВІЛ-інфекції, а саме: чоловіча стать ($OR=3,30$ [95 % CI 1,21–9,0], $p=0,020$), вживання ін'єкційних наркотиків ($OR=2,49$ [95 % CI 1,02–6,07], $p=0,044$), досвід ув'язнення ($OR=2,29$ [95 % CI 1,07–4,91], $p=0,033$), тютюнопаління ($OR=2,46$ [95 % CI 1,14–5,27], $p=0,021$), імунологічна невдача АРТ ($OR=4,48$ [95 % CI 1,98–10,13], $p=0,000$), низька прихильність до АРТ ($OR=3,03$ [95 % CI 1,13–8,09], $p=0,027$), ІМТ менше 18,5 ($OR=6,13$ [95 % CI 2,77–13,56], $p=0,000$), рівень гемоглобіну нижче 100 г/л ($OR=2,99$ [95 % CI 1,41–6,32], $p=0,004$), носійство алелі 299Gly гена TLR4 ($OR=3,38$ [95 % CI 1,41–8,12], $p=0,006$) та нормальний генотип (Gln11Gln, 11Gln/-) гена TLR7 ($OR=2,90$ [95 % CI 1,06–7,95], $p=0,038$).

Висновки. Створена прогностична модель з 5 предикторів (чоловіча стать, імунологічна невдача АРТ, рівень гемоглобіну нижче 100 г/л, ІМТ менше 18,5 кг/м² і носійство алелі 299Gly гена TLR4), яка мала статистичну значимість ($\chi^2=59,88$, $p<0,001$) із операційними характеристиками: чутливість – 73,0 %, специфічність – 79,0 % та мала високий показник прогностичної ефективності (площа під ROC-кривою – 0,8580).

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, СНІД-асоційовані опортуністичні інфекції на фоні антиретровірусної терапії, прогнозування

Copyright © 2019, O. Marchenko.

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>).

1. Вступ

ВІЛ-інфекція залишається однією з найгостріших проблем сучасної медицини. Так, за останніми даними UNAIDS у світі близько 36,9 млн людей мають ВІЛ-інфекцію [1]. З поширенням епідемії зростає і частка осіб з термінальною стадією захворювання, що пов'язано з вираженим імунодефіцитом та приєднанням опортуністичних інфекцій (ОІ), які ускладнюють перебіг захворювання, скорочують тривалість та погіршують якість життя хворих [2, 3]. Ефективна АРТ сприяє суттєвому зниженню захворюваності і смертності ВІЛ-інфікованих осіб, однак її призначення не завжди дозволяє досягти очікуваної тривалості життя таких пацієнтів [4, 5], що зумовлює необхідність виявлення факторів, які впливають на прогресування ВІЛ-інфекції у пацієнтів, які отримують АРТ.

Встановлений вплив численних факторів на розвиток СНІД-асоційованих ОІ на тлі прийому АРТ, пов'язаних як безпосередньо з ВІЛ – тяжкість імуносупресії, вірусне навантаження (ВН) ВІЛ [6, 7],

так і з біологічними [6, 7], поведінковими [8] та генетичними особливостями організму хазяїна [9]. Однак питання виявлення предикторів прогресування ВІЛ-інфекції та опортуністичних інфекцій у хворих, які отримують АРТ залишається актуальним, що і стало предметом нашого дослідження.

Мета дослідження – дослідити предиктори прогресування та створити прогностичну модель розвитку СНІД-індикаторних опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують АРТ на основі визначення клініко-генетичних маркерів.

2. Матеріали та методи дослідження

З метою виявлення предикторів розвитку СНІД-індикаторних ОІ на фоні АРТ у ВІЛ-інфікованих проводилось ретроспективне когортне дослідження, в яке увійшли 181 ВІЛ-інфікований пацієнт (чоловіків – 127, жінок – 54) віком від 21 до 55 років (середній – $34,6\pm 0,6$ роки), які знаходились на диспансерному обліку у Полтавському обласному цен-

трі профілактики ВІЛ-інфекції та боротьби зі СНІДом за період з 2003 по 2017рр. Хворі спостерігалися в динаміці від 2 до 14 років, середня тривалість спостереження – $4,3 \pm 0,3$ років. Усі лікувально-діагностичні процедури здійснювались за інформованою згодою хворих (протокол засідання комісії з питань біомедичної етики вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» № 132 від 11.03.2016 року).

Діагноз ВІЛ-інфекції встановлювали згідно міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду та підтверджували виявленням специфічних серологічних та молекулярно-біологічних маркерів. Антитіла до ВІЛ в крові виявляли методом ІФА (тест – системи «Labsistem», Нідерланди), ВН ВІЛ-1 – у ПЛР (Real Time HIV-1 «Abbott», США).

Показання до початку та критерії ефективності АРТ визначалися згідно клінічного протоколу [10, 11]. АРТ проводилась з використанням схем першої лінії – 2 нуклеозидними та 1 нуклеозидним інгібіторами зворотної транскриптази: зидовудин/ламівудин + ефавіренц або тенофовір/емтрицитабін + ефавіренц. Критеріями ефективності АРТ були показники вірусологічної, імунологічної та клінічної відповіді на лікування, які оцінювали в динаміці. Вірусологічна відповідь була визначальною, її оцінювали за рівнем ВН ВІЛ кожні 6 місяців. Вірусологічну невдачу АРТ визначали як нездатність досягти зменшення ВН ВІЛ до невизначального рівня (нижче 50 копій/мл) через 6 місяців від початку терапії. Імунологічну ефективність АРТ у ВІЛ-інфікованих хворих оцінювали по зростанню кількості CD-4 лімфоцитів кожні 3 місяці лікування. Адекватну імунологічну відповідь визначали як приріст CD-4 лімфоцитів на 150 клітин/мкл за перший рік терапії та на 50–100 клітин/мкл за другий. Імунологічну невдачу АРТ визначали при нездатності підвищити рівень CD-4 лімфоцитів більш ніж на 50 клітин/мкл протягом першого року АРТ за умови невизначального рівня ВН ВІЛ. Клінічну невдачу визначали як появу нових або реактивацію наявних опортуністичних інфекцій на фоні АРТ. З метою виключення синдрому імунної реконституції поява чи рецидив ОІ оцінювалась не раніше ніж через 6 місяців від моменту початку АРТ [12]. Пізніше призначення АРТ визначалось як початок АРТ за наявності СНІД-індикаторного захворювання та/або рівня CD4-лімфоцитів $\leq 200/\text{мм}^3$ [13].

Всім хворим було проведено загально-клінічне обстеження, проаналізовані дані амбулаторних карт. Лабораторні та додаткові дослідження виконувались у відповідності до діагностованої патології із залученням консультантів. Аналіз отриманих клінічних даних і діагностику опортуністичних інфекцій здійснювали відповідно до стандартних протоколів (Наказ МОЗ України №182 від 13.04.2007) із використанням класифікацій, наведених у МКХ-10 (ВООЗ, 2006). Діагноз легеневого туберкульозу підтверджувався результатами інструментальних (рентгенографія або комп'ютерна томографія (КТ)

органів грудної порожнини), лабораторних досліджень (Хpert@МТВ/РІФ-аналіз, бактеріоскопія мазків мокротиння та посів мокротиння на МБТ). Позалегеневі форми туберкульозу діагностували на підставі клінічних даних, результатів бактеріологічних досліджень, дослідження спинно-мозкової рідини, гістологічного дослідження біоптатів лімфатичних вузлів, ультразвуковим дослідженням та КТ органів черевної порожнини, плевральних синусів. Діагноз пневмоцистної пневмонії підтверджувався результатами інструментальних (рентгенографія та КТ органів грудної порожнини), лабораторних досліджень (бактеріоскопія мазків харкотиння, бронхіального секрету, промивних вод бронхів). Діагностика токсоплазмозу головного мозку проводилась із використанням лабораторних методів (визначення IgG, IgM до *T. gondii* методом ІФА) та інструментальних (КТ або магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку). Діагноз цитомегаловірус-асоційованого менінгоенцефаліту підтверджувався за результатами інструментальних (МРТ головного мозку) та лабораторних (виявлення ДНК цитомегаловірусу в лікворі методом ПЛР). Кандидоз трахеї або стравоходу верифікували з використанням ендоскопічних методів дослідження із мікроскопією отриманого матеріалу та подальшим культуральним дослідженням з метою ідентифікації характерних грибків роду *Candida*.

Для виявлення генетичного поліморфізму використовували ПЛР. Генотипування поліморфної ділянки гена TLR4 проводили із використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів на ампліфікаторі «Терцик» (ООО «НПО ДНК-Технологія», Росія), поліморфну ділянку гена TLR7 – методом алей-специфічної ПЛР у режимі реального часу на ампліфікаторі «ДТ Лайт» (ООО «НПО ДНК-Технологія», Росія).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакетів прикладних програми Stata, 11 версія (StataCorp, College Station, TX, USA, серійний номер 71606281563).

Вірогідність відмінностей кількісних результатів для різних груп обстежених визначали за допомогою t-критерію Стьюдента за умови нормального розподілу, а при розподілі, який відрізнявся від нормального, – U-критерію Манна-Уїтні, відносних – шляхом аналізу таблиць спряженості, за допомогою критерію χ^2 .

Для прогнозування розвитку СНІД-індикаторних ОІ на фоні АРТ використовували простий (бінарний) логістичний регресійний аналіз із розрахунком показника відношення шансів (OR) і його 95 % довірчого інтервалу (95 % CI). В подальшому змінні з рівнем значимості $p < 0,05$ включались у множинний логістичний регресійний аналіз шляхом покрокового приєднання з метою створення прогностичної моделі. Статистична значимість отриманої моделі оцінювалась за критерієм χ^2 , діагностична сила – за допомогою аналізу операційних характеристик діагностичних тестів (Receiver Operating

Characteristic – ROC), який включав визначення чутливості, специфічності, загальної кількості коректних передбачень та побудови ROC-кривої із визначенням площі під нею (AUC). У відповідності до загальноприйнятих критеріїв, при $AUC > 0,9$ прогностичну здатність вважали відмінною; $0,8-0,9$ – дуже гарною; $0,7-0,8$ – хорошою; $0,6-0,7$ – середньою; $0,5-0,6$ – незадовільною.

3. Результати дослідження

Проведені дослідження показали, що у частини пацієнтів, які отримували АРТ, розвивались СНІД-індикаторні ОІ, що дало можливість поставити питання про пошук можливих предикторів прогресування ВІЛ-інфекції. Загалом СНІД-індикаторні ОІ розвинулись у 37 (20,4 %) з 181 пацієнтів на фоні прийому АРТ.

В результаті проведеного аналізу встановлено, що серед СНІД-асоційованих ОІ, які виникали на фоні АРТ у 29 (78,4 %) випадків реєструвався ТБ, у 4 (10,8 %) – токсоплазмоз головного мозку та, аналогічно, у 4 (10,8 %) – кандидоз трахеї та стравоходу, у 3 (8,4 %) – пневмоцистна пневмонія, у 1 (1,7 %) – цитомегаловірус-асоційований менінгоенцефаліт. У 4 (10,8 %) пацієнтів, в динаміці розвинулось одразу декілька ОІ: ТБ і кандидоз трахеї або стравоходу – 3 (8,4 %), ТБ і токсоплазмоз головного мозку – в 1 (1,7 %) хворого.

Для пошуку прогностичних маркерів прогресування ВІЛ-інфекції на фоні АРТ ВІЛ-інфіковані були розділені на дві когорти: з розвитком СНІД-індикаторних ОІ на фоні отримання АРТ – 37 осіб, та без таких – 144 особи. Основні соціально-демографічні та клініко-генетичні характеристики пацієнтів наведені в табл. 1.

Згідно даних табл. 1, порівняльний аналіз демографічних, поведінкових, клініко-лабораторних та генетичних характеристик показав, що пацієнти виявилися ідентичними за віком (середній – $34,6 \pm 1,1$ та $34,7 \pm 0,6$ років, $p=0,983$), тривалістю інфікування ВІЛ (середня – $7,8 \pm 0,9$ та $7,5 \pm 0,4$ років, $p=0,879$), початковим рівнем CD4-лімфоцитів ($169,5$ ($48,5-333,0$) кл/мкл та 172 ($70,0-358,0$) кл/мкл, $p=0,770$). У переважній більшості ВІЛ-інфікованих обох когорт – $23(62,2 \%)$ та $84(60,9 \%)$ осіб, мало місце пізнє призначення АРТ ($p=0,886$).

Однак серед пацієнтів, у яких було діагностовано розвиток СНІД-індикаторних ОІ, достовірно частіше переважали чоловіки ($p=0,015$), споживачі ін'єкційних наркотиків ($p=0,039$), з досвідом ув'язнення ($p=0,033$), тютюнопаління ($p=0,018$), індексом маси тіла (ІМТ) менше $18,5$ $\text{кг}/\text{м}^2$ ($p=0,000$), низькою прихильністю до АРТ ($p=0,021$). Імунологічна невдача АРТ у таких хворих виявлялася в 3 рази частіше ($p=0,001$). Аналіз показників загальноклінічного аналізу крові ВІЛ-інфікованих показав, що у осіб із розвитком СНІД-індикаторних ОІ на фоні АРТ достовірно частіше реєструвався рівень гемоглобіну нижче 100 $\text{г}/\text{л}$ – у 23 ($62,2 \%$) проти 51 ($13,5 \%$) ($p=0,003$), (табл. 1).

Таблиця 1
Основні соціально-демографічні та клініко-генетичні характеристики ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Характеристики	ВІЛ-інфіковані пацієнти, абс. %		p
	зі СНІД-асоційованими ОІ на фоні АРТ (n=37)	без СНІД-асоційованих ОІ на фоні АРТ (n=144)	
Вік (M±m, роки)	34,62±1,06	34,74±0,59	0,983
Стать: чоловіки/жінки (абс. %)	32 (86,5) / 5 (13,5)	95 (66,0) / 49 (34,0)	0,015
Вживання ін'єкційних наркотиків (абс. %)	30 (81,1)	91 (63,2)	0,039
Тривалість інфікування (M±m, роки)	7,78±0,88	7,54 ±0,44	0,879
Досвід ув'язнення (абс. %)	15 (40,5)	33 (22,9)	0,030
Тютюнопаління (абс. %)	25 (67,6)	66 (45,8)	0,018
Зловживання алкоголем (абс. %)	9 (24,3)	17 (11,9)	0,067
Індекс маси тіла менше 18,5 (абс. %)	19 (51,4)	21 (14,7)	0,000
Коінфекція ВГС (абс. %)	15 (40,5)	77 (53,5)	0,160
Початкове ВН ВІЛ $>1,0 \times 10^5$ копій/мл	10 (27,0)	43 (30,1)	0,717
Початковий рівень CD4-лімфоцитів (Me (IQR) кл/мкл)	169,5 (48,5-333,0)	172 (70,0-358,0)	0,770
Початковий рівень CD4+ Т-лімфоцитів <350 кл/мкл (абс. %)	29 (78,4)	109 (75,7)	0,831
Початковий рівень CD4+ Т-лімфоцитів <200 кл/мкл (абс. %)	20 (54,1)	82 (56,9)	0,752
Початковий рівень CD4+ Т-лімфоцитів <100 кл/мкл (абс. %)	13 (35,1)	50 (34,7)	0,962
Пізній початок АРТ (абс. %)	23 (62,2)	84 (60,9)	0,886
Імунологічна невдача АРТ (абс. %)	15 (40,5)	19 (13,2)	0,001
Вірусологічна АРТ (абс. %)	8 (21,6)	33 (22,9)	0,867
Низька прихильність до АРТ (абс. %)	8 (21,6)	12 (8,3)	0,021
Рівень гемоглобіну нижче 100 $\text{г}/\text{л}$ (абс. %)	23 (62,2)	51 (35,4)	0,003
Носійство алелі 299Gly гена TLR4 (абс. %)	11 (29,7)	16 (11,1)	0,005
Носійство алелі 11Leu гена TLR7 (абс. %)	5 (13,5)	45 (31,3)	0,031

Примітка: p – рівень значимості отриманий з використанням критеріїв Ст'юдента Манна-Уїтні залежно від передумов аналізу, та критерію χ^2

Крім того когорти пацієнтів відрізнялися за частотою реєстрації окремих генетичних маркерів. Так 11 (29,7 %) осіб із розвитком СНІД-індикаторних ОІ на фоні АРТ виявились носіями алелі 299Gly гена TLR4, що у 2,7 разу частіше, ніж серед пацієнтів без встановленого діагнозу СНІД-індикаторних ОІ на фоні лікування – 16 (11,1 %) ($p=0,005$). Щодо носійства алелі 11Leu гена TLR7, з'ясовано, що лише 5 (13,5 %) пацієнтів із СНІД-індикаторними ОІ на фоні АРТ були носіями цієї алелі, що у 2,3 разу рідше, ніж у когорті без розвитку СНІД-індикаторних ОІ – 45 (31,3 %) ($p=0,031$), що дозволяє розглядати поліморфнозмінений генотип гена TLR7 у якості можливого протекторного фактору щодо прогресування ВІЛ-інфекції у хворих, що отримують АРТ.

Враховуючи отримані дані порівняльного аналізу, в подальшому представилось за доцільне провести пошук предикторів прогресування ВІЛ-інфекції на фоні АРТ. З цією метою був проведений бінарний логістичний регресійний аналіз. Загалом проаналізовано 27 змінних: біологічні (стать, вік, ІМТ), поведінкові (тютюнопаління, зловживання алкоголем, вживання внутрішньовенних наркотиків), ВН ВІЛ, коінфекція ВГС, лабораторні показники, що характеризують ступінь імуносупресії (початковий рівень CD4+ Т-лімфоцитів), показники гемограми та генетичні маркери (наявність або відсутність алелей 299Gly гена TLR4 і 11Leu гена TLR7) (табл. 2).

Таблиця 2

Аналіз факторів ризику, асоційованих з розвитком СНІД-індикаторних ОІ на фоні АРТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Фактори ризику та їх значення	ВІЛ-інфіковані пацієнти, абс. %		OR (95 % CI)	p
	зі СНІД-асоційованими ОІ на фоні АРТ (n=37)	без СНІД-асоційованих ОІ на фоні АРТ (n=144)		
Чоловіча стать	32 (86,5)	95 (66,0)	3,3 [1,21–9,0]	0,020
Вік старше 40 років	8 (21,6)	33 (22,9)	0,92 [0,38–2,23]	0,867
Вживання ін'єкційних наркотиків	30 (81,1)	91 (63,2)	2,49 [1,02–6,07]	0,044
Тривалість інфікування більше 3 років	31 (83,8)	119 (82,6)	1,08 [0,41–2,87]	0,869
Досвід ув'язнення	15 (40,5)	33 (22,9)	2,29 [0,07–4,91]	0,033
Тютюнопаління (абс. %)	25 (67,6)	66 (45,8)	2,46 [1,14–5,27]	0,021
Зловживання алкоголем	9 (24,3)	17 (11,9)	2,38 [0,96–5,89]	0,060
Індекс маси тіла менше 18,5 кг/м ²	19 (51,4)	21 (14,7)	6,13 [2,77–13,56]	0,000
Коінфекція ВГС	15(40,5)	77 (53,5)	1,73 [0,83–3,61]	0,142
Початкове ВН ВІЛ >1,0×10 ⁵ копій/мл	10 (27,0)	43 (30,1)	0,86 [0,38–1,93]	0,718
Початковий рівень CD4+ Т-лімфоцитів < 350 кл/мкл	29 (78,4)	109 (75,7)	1,16 [0,48–2,78]	0,732
Початковий рівень CD4+ Т-лімфоцитів < 200 кл/мкл	20 (54,1)	82 (56,9)	0,89 [0,43–1,83]	0,752
Початковий рівень CD4+ Т-лімфоцитів <100 кл/мкл	13 (35,1)	50 (34,7)	1,01 [0,47–2,17]	0,962
Пізній початок АРТ	23 (62,2)	84 (60,9)	1,05 [0,50–2,23]	0,886
Імунологічна невдача АРТ	15 (40,5)	19 (13,2)	4,48 [1,98–10,13]	0,000
Вірусологічна невдача АРТ	8 (21,6)	33 (22,9)	0,48 [0,15–1,46]	0,198
Низька прихильність до АРТ	8 (21,6)	12 (8,3)	3,03 [1,13–8,09]	0,027
Рівень гемоглобіну нижче 100 г/л	23 (62,2)	51 (35,4)	2,99 [1,41–6,32]	0,004
Еритропенія	22 (59,5)	73 (50,1)	1,42 [0,68–2,96]	0,342
Лейкопенія	8 (21,6)	28 (19,4)	0,14 [0,47–2,76]	0,767
Лімфопенія	4 (17,2)	13 (9,0)	1,22 [0,37–3,99]	0,741
Лімфоцитоз	9 (24,3)	49 (34,0)	0,62 [0,27–1,42]	0,262
Моноцитоз	22 (59,5)	96 (66,7)	0,73[0,34–1,54]	0,413
Підвищення ШОЕ	14 (37,8)	60 (41,7)	0,85 [0,40–1,79]	0,673
Тромбоцитопенія	17 (45,9)	56 (38,9)	1,33 [0,64–2,76]	0,436
Носійство алелі 299Gly гена TLR4	11 (29,7)	16 (11,1)	3,38 [1,41–8,12]	0,006
Нормальний генотип гена TLR7 (Gln11Gln, 11Gln/-)	5 (13,5)	45 (31,3)	2,90 [1,06–7,95]	0,038

Згідно проведеного аналізу з 27 потенційних предикторів розвитку СНІД-індикаторних ОІ на фоні АРТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів ідентифіковано 10 значимих, від наявності яких залежить прогресування ВІЛ-інфекції, а саме: чоловіча стать, вживання ін'єкційних наркотиків, тютюнопаління, досвід ув'язнення, імунологічна невдача АРТ, низька прихильність до АРТ, ІМТ менше 18,5 кг/м², рівень гемоглобіну нижче 100 г/л, носійство алелі 299Gly гена TLR4 та нормальний генотип гена TLR7 (Gln11Gln, 11Gln/) (рис. 1).

В подальшому зазначені предиктори були включені в множинний регресійний аналіз, за результатами якого отримана модель прогнозування розвитку СНІД-індикаторних ОІ на фоні АРТ у ВІЛ-інфікованих хворих (табл. 3).

Таблиця 3

Модель прогнозування розвитку СНІД-індикаторних ОІ на фоні АРТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Предиктори	B	m	χ^2 Вальда	p	OR	95 % CI
Чоловіча стать	1,72	0,613	7,95	0,005	5,63	1,69–18,71
Рівень гемоглобіну нижче 100 г/л	1,23	0,469	6,94	0,008	3,44	1,37–8,64
Відсутність імунологічної відповіді на АРТ	1,61	0,510	9,96	0,002	5,0	1,84–13,60
ІМТ менше 18,5 кг/м ²	2,05	0,487	17,80	0,000	7,79	3,00–20,21
Носійство алелі 299Gly гена TLR4	1,065	0,537	3,93	0,047	2,90	1,01–8,30
α	-4,53	0,750	36,62	0,000	0,01	

Згідно даних табл. 3 у фінальну прогностичну модель розвитку СНІД-індикаторних ОІ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на фоні АРТ увійшли 5 предикторів: чоловіча стать, імунологічна невдача АРТ, рівень гемоглобіну нижче 100 г/л, ІМТ нижче 18,5 кг/м² і носійство алелі 299Gly гена TLR4.

Дана модель продемонструвала статистичну значимість ($\chi^2=59,88$, $p<0,001$) із операційними характеристиками: чутливість – 73,0 %, специфічність – 79,0 % та мала високий показник прогностичної ефективності (площа під ROC-кривою – 0,8580) (рис. 2), що доводить її ефективність для практичного застосування.

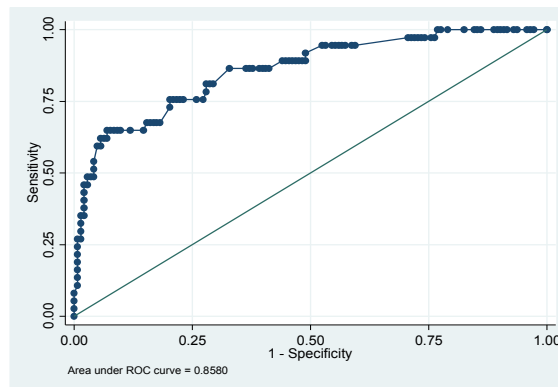


Рис. 2. ROC-крива фінальної прогностичної моделі розвитку СНІД-індикаторних ОІ у ВІЛ-інфікованих на фоні АРТ

Дана модель передбачає, що після внесення відповідних числових значень коефіцієнтів регресії у формулу, вірогідність (P) віднесення ВІЛ-інфікованого пацієнта, що отримує АРТ, до групи ризику появи СНІД-індикаторних захворювань на фоні АРТ може бути розрахована наступним чином:

$$P = \frac{1}{1 + 2,72^{-(-6,61 + 1,57 \cdot X_1 + 2,56 \cdot X_2 + 1,82 \cdot X_3 + 2,52 \cdot X_4 + 3,08 \cdot X_5)}}$$

де 2,72 – математична константа; -6,61 – константа рівняння регресії; X_1 – чоловіча стать (0 – ні, 1 – так); X_2 – рівень гемоглобіну нижче 100 г/л (0 – ні, 1 – так); X_3 – імунологічна невдача АРТ (0 – ні, 1 – так); X_4 – ІМТ нижче 18,5 кг/м² (0 – ні, 1 – так); X_5 – генотип гена TLR4 (0 – Asp299Asp, 1 – Asp299Gly).

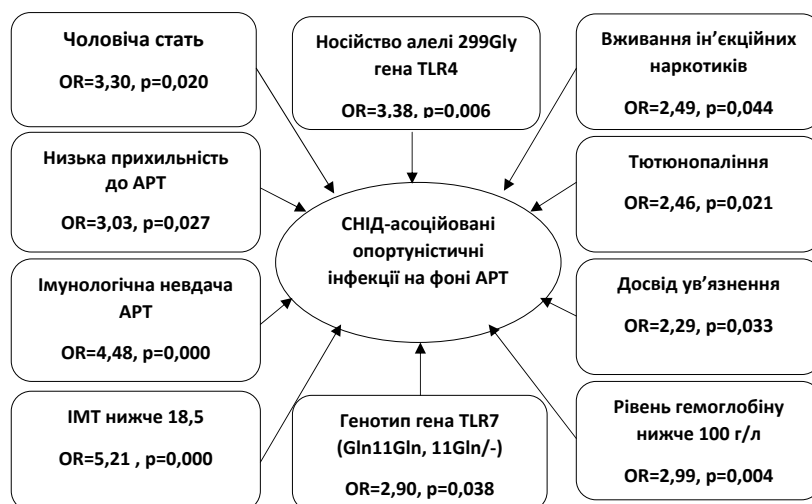


Рис. 1. Клініко-генетичні предиктори розвитку СНІД-індикаторних ОІ на фоні АРТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Нижче наводимо приклад розрахунку для пацієнта, що має всі вказані фактори ризику:

$$P = \frac{1}{1 + 2,72^{(-6,61+1,57+1+2,56+1+1,82+1+2,52+1+3,08+1)}} = 0,993.$$

Отже, у даного хворого вірогідність розвитку СНІД-індикаторних ОІ на фоні АРТ складає 99,3 %.

5. Обговорення результатів дослідження

Отримані результати дослідження дозволили виявити предиктори прогресування ВІЛ-інфекції у хворих, які отримують АРТ, і, на основі визначення клініко-генетичних маркерів, створити прогностичну модель розвитку СНІД-індикаторних ОІ у даної когорти пацієнтів. Результати проведених досліджень підтверджують наукові дані про вплив на прогноз ВІЛ-інфекції демографічних (чоловіча стать [7, 14]), поведінкових (вживання ін'єкційних наркотиків, низька прихильність до АРТ [8]), клініко-лабораторних (ІМТ нижче 18,5 кг/м², рівень гемоглобіну нижче 100 г/л [15, 16]) та генетичних (TLR 4 [9]) факторів та доповнюють наукові дані щодо негативного впливу тютюнопаління, досвіду ув'язнення та протекторного впливу носійства алелі 11Leu гена TLR7 на розвиток СНІД-індикаторних ОІ. Вперше запропонований комплексний алгоритм використання цих маркерів для прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції у хворих на АРТ.

Запровадження в практичну діяльність даної моделі надасть можливість лікарю з достатньо високою точністю передбачати розвиток СНІД-асоці-

йованих ОІ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, на основі невеликої кількості параметрів, які не потребують складних розрахунків і в комплексі мають високі показники прогностичної ефективності.

Обмеження дослідження. Однак слід зазначити, що запропонована прогностична модель була розроблена на когорті пацієнтів, серед яких не було ВІЛ-інфікованих з рівнем CD4+ Т-лімфоцитів >500 кл/мкл. Комплексне обстеження даної категорії осіб потребує доопрацювання.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому представляється за доцільне провести поглиблене обстеження ВІЛ-інфікованих з наявними прогностичними маркерами швидкого прогресування ВІЛ-інфекції на фоні АРТ на наявність резистентності до препаратів АРТ.

6. Висновки

Клініко-генетичними предикторами розвитку СНІД-індикаторних ОІ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують АРТ є: чоловіча стать (OR=5,63, p=0,005), відсутність імунологічної відповіді на АРТ (OR=5,0, p=0,002), рівень гемоглобіну нижче 100 г/л (OR=3,44, p=0,008), ІМТ нижче 18,5 кг/м² (OR=7,79, p=0,000) і носійство алелі 299Gly гена TLR4 (OR=2,90, p=0,047). На підставі зазначених предикторів створена прогностична модель розвитку СНІД-індикаторних ОІ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують АРТ, з високими операційними характеристиками (чутливість – 73,0 %, специфічність – 79,0 %,) і доброю прогностичною здатністю (площа під ROC-кривою – 0,858).

Література

1. Global AIDS monitoring 2019: UNAIDS (2019). Available at: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-aids-monitoring_en.pdf
2. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 48 (2017). Київ: Державна установа «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами Міністерства охорони здоров'я України», 39. Available at: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/HIV_in_UA_48_2017.pdf
3. Cox, J. A., Kiggundu, D., Elpert, L., Meintjes, G., Colebunders, R., Alamo, S. (2016). Temporal trends in death causes in adults attending an urban HIV clinic in Uganda: a retrospective chart review. *BMJ Open*, 6 (1), e008718. doi: <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008718>
4. Da Silva Escada, R. O., Velasque, L., Ribeiro, S. R., Cardoso, S. W., Marins, L. M. S., Grinsztejn, E. et. al. (2017). Mortality in patients with HIV-1 and tuberculosis co-infection in Rio de Janeiro, Brazil – associated factors and causes of death. *BMC Infectious Diseases*, 17 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s12879-017-2473-y>
5. Luo, B., Sun, J., Cai, R., Shen, Y., Liu, L., Wang, J. et. al. (2016). Spectrum of Opportunistic Infections and Risk Factors for In-Hospital Mortality of Admitted AIDS Patients in Shanghai. *Medicine*, 95 (21), e3802. doi: <http://doi.org/10.1097/md.0000000000003802>
6. Van Rie, A., Westreich, D., Sanne, I. (2011). Tuberculosis in Patients Receiving Antiretroviral Treatment: Incidence, Risk Factors, and Prevention Strategies. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 56 (4), 349–355. doi: <http://doi.org/10.1097/qai.0b013e3181f9fb39>
7. Gunda, D. W., Maganga, S. C., Nkandala, I., Kilonzo, S. B., Mpondo, B. C., Shao, E. R., Kalluvya, S. E. (2018). Prevalence and Risk Factors of Active TB among Adult HIV Patients Receiving ART in Northwestern Tanzania: A Retrospective Cohort Study. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2018, 1–7. doi: <http://doi.org/10.1155/2018/1346104>
8. Solomon, F. B., Angore, B. N., Kouya, H. C., Tufa, E. G., Berheto, T. M., Admasu, M. (2018). Spectrum of opportunistic infections and associated factors among people living with HIV/AIDS in the era of highly active anti-retroviral treatment in Dawro Zone hospital: a retrospective study. *BMC Research Notes*, 11 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s13104-018-3707-9>

9. Коваль, Т. І., Дубинська, Г. М. (2017). Прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції та пошук предикторів розвитку СНІДу та легеневого туберкульозу. *ScienceRise: Medical Science*, 10 (18), 16–19. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4798.2017.113319>
10. Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків (2010). Наказ МОЗ України № 551. 12.07.2010. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0551282-10>
11. Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у дорослих та підлітків (2007). Наказ МОЗ України № 182. 13.04.2007. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/file/docs/4/d242884.doc>
12. Wilkinson, R. J., Walker, N. F., Scriven, J., Meintjes, G. (2015). Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV/AIDS – Research and Palliative Care*, 49. doi: <http://doi.org/10.2147/hiv.s42328>
13. Crabtree-Ramírez, B., Caro-Vega, Y., Shepherd, B. E., Wehbe, F., Cesar, C. et. al. (2011). Cross-Sectional Analysis of Late HAART Initiation in Latin America and the Caribbean: Late Testers and Late Presenters. *PLoS ONE*, 6 (5), e20272. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0020272>
14. Komati, S., Shaw, P. A., Stubbs, N., Mathibedi, M. J., Malan, L., Sangweni, P. et. al. (2010). Tuberculosis risk factors and mortality for HIV-infected persons receiving antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS*, 24 (12), 1849–1855. doi: <http://doi.org/10.1097/qad.0b013e32833a2507>
15. Weissberg, D., Mubiru, F., Kambugu, A., Fehr, J., Kiragga, A., von Braun, A. et. al. (2018). Ten years of antiretroviral therapy: Incidences, patterns and risk factors of opportunistic infections in an urban Ugandan cohort. *PLOS ONE*, 13 (11), e0206796. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0206796>
16. Sharma, A., Hoover, D. R., Shi, Q., Gustafson, D., Plankey, M. W., Hershov, R. C. et. al. (2015). Relationship between body mass index and mortality in HIV-infected HAART users in the women's interagency HIV study. *PLOS ONE*, 10(12), e0143740. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0143740>

Received date 30.08.2019

Accepted date 11.09.2019

Published date 30.09.2019

Марченко Олена Геннадіївна, аспірант, кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією, Українська медична стоматологічна академія, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36011
E-mail: dr.marchenko.o@gmail.com