

УДК 616.98:578.828+616.24-002.5]-047.72

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.113319

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ ТА ПОШУК ПРЕДИКТОРІВ РОЗВИТКУ СНІДУ ТА ЛЕГЕНЕВОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ

© Т. І. Коваль, Г. М. Дубинська

В дослідженні наведений пошук предикторів прогресування ВІЛ-інфекції до термінальної стадії СНІДу. Проведено ретроспективне когортне дослідження 1498 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, серед яких у 491 протягом періоду спостереження (2003–2015 рр.) була діагностована ІV клінічна стадія ВІЛ-інфекції. Незалежними предикторами прогресування ВІЛ-інфекції до ІV клінічної стадії виявлені: чоловіча стать ($HR=0,627, p=0,000$), тривалість інфікування ВІЛ >3 років ($HR=1,222, p=0,000$), парентеральний шлях передачі ВІЛ-інфекції ($HR=0,627, p=0,000$) та початковий рівень CD4 лімфоцитів <350 кл/мкл ($HR=0,997, p=0,000$). Предикторами розвитку легеневого туберкульозу в ВІЛ-інфікованих пацієнтів виявлені: чоловіча стать ($HR=0,517, p=0,000$), наявність ВГС-коінфекції ($HR=0,433, p=0,000$) та тривалість інфікування >3 років ($HR=1,177, p=0,000$)

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, прогнозування, СНІД, легеневий туберкульоз, предиктори, тривалість інфікування, CD4 лімфоцити

1. Вступ

ВІЛ-інфекція є найактуальнішою проблемою охорони здоров'я через високий рівень захворюваності, поліморфізм клінічних проявів, високий ризик розвитку несприятливих наслідків та значні економічні збитки, що обумовлені переважанням серед інфікованих людей працездатного віку [1, 2]. Близько 30,0 % ВІЛ-інфікованих хворіє на туберкульоз, з них 40,0–50,0 % помирають [3]. У більшості випадків туберкульоз у ВІЛ-інфікованих осіб виявляють при значній імуносупресії, на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції [4, 5]. Прогресування ВІЛ-інфекції обумовлено такими факторами, як тривалість інфікування, ступінь імуносупресії, генетичні фактори людини тощо. Однак фактори, що сприяють розвитку легеневого туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів залишаються нез'ясованими і потребують окремих досліджень.

2. Обґрунтування дослідження

Прогресування ВІЛ-інфекції залежить від ряду факторів, зокрема рівня CD4-лімфоцитів, вірусного навантаження ВІЛ, віку пацієнта на момент інфікування, належністю до певної раси та ін. [5, 6]. Увага науковців приділяється пошуку індивідуальних та генетичних чинників, які обумовлюють більш сприятливий та, навпаки, обтяжуючий перебіг захворювання, що дозволяє прогнозувати ефективність терапії та індивідуалізувати її для конкретного хворого [7].

Коінфекція ВІЛ із вірусним гепатитом С ускладнює призначення антиретровірусної і протитуберкульозної терапії у цієї групи пацієнтів, що зумовлено їх гепатотоксичною дією [1, 4]. Прогнозування темпу прогресування ВІЛ-інфекції до стадії СНІДу дозволить покращити ефективність надання медичних послуг цій категорії пацієнтів [10]. У зв'язку з цим є доцільним проведення дослідження для визначення предикторів прогресування ВІЛ-інфекції до стадії СНІДу та розвитку легеневого туберкульозу.

3. Мета дослідження

Покращити прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції на основі визначення предикторів прогресування до стадії СНІДу та розвитку легеневого туберкульозу.

4. Матеріали та методи дослідження

В дослідження були включені 1498 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, серед яких у 491 протягом періоду спостереження (2003–2015 рр.) була діагностована ІV клінічна стадія ВІЛ-інфекції. Вік хворих склав від 20 до 47 років, середній $32 \pm 0,9$ років. Хворі знаходилися на диспансерному обліку в Полтавському обласному центрі профілактики ВІЛ-інфекції та боротьби зі СНІДом. Тривалість спостереження коливалась від 1-го до 13-ти років (Me – 4,5 років). Діагноз ВІЛ-інфекції встановлювали згідно міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду, верифікували виявленням специфічних серологічних маркерів. Обстеження пацієнтів проводилось згідно існуючих протоколів [8]. Усі хворі включалися в дослідження до початку АРТ.

Для досягнення поставленої мети ВІЛ-інфіковані були розподілені на групи:

- I – 491 хворих, у яких протягом періоду спостереження була діагностована ІV клінічна стадія;
- II – 1007 хворих, у яких протягом періоду спостереження діагностовано I-III клінічні стадії.

Дизайн дослідження – аналітичне, ретроспективне когортне. Отримані результати були опрацьовані методом варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми SPSS, 17 версія. За умов нормального розподілу вірогідність відмінностей кількісних результатів для різних груп обстежених визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента, при розподілі, який відрізнявся від нормального, – U-критерію Манна-Уїтні, якісних – шляхом аналізу таблиць спряженості за допомогою критерію χ^2 . З'ясування предикторів розвитку легеневого туберкульозу та ІV стадії ВІЛ-інфекції проводилось

за допомогою аналізу виживання із використанням регресії Кокса. Для проведення даного аналізу оцінювали вплив ймовірних предикторів на термін від першого позитивного тесту на наявність антитіл до ВІЛ-інфекції до виникнення події (розвиток легеневого туберкульозу та діагностика IV клінічної стадії ВІЛ-інфекції) із розрахунком відношення ризиків (hazardratio) – HR. Після визначення значимих предикторів створювалася модель множинного аналізу, до якої залучалися всі показники, що за даними бінарного аналізу вірогідно впливали на виникнення події ($p < 0,05$).

5. Результати дослідження

Основні характеристики обстежених на час встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції та постановки

на облік, які в подальшому аналізувалися в регресії Кокса, представлені в табл. 1.

Згідно даних, представлених в табл. 1, серед осіб, які досягли стадії СНІДу, достовірно переважали споживачі ін'єкційних наркотиків чоловічої статі, старшого віку із більшою тривалістю інфікування ВІЛ. Початковий рівень CD4-лімфоцитів виявився достовірно нижчим в осіб I групи – 140,0 (58,5–269,5) кл/мкл проти 373,0 (242,0–579,0) кл/мкл ($p=0,000$) в II групі. Зважаючи на виявлені відмінності в подальшому проведеній пошук предикторів прогресування ВІЛ-інфекції до IV клінічної стадії.

Предиктори прогресування ВІЛ-інфекції до IV клінічної стадії, визначені в бінарному аналізі, наведені в табл. 2.

Таблиця 1

Основні характеристики ВІЛ-інфікованих пацієнтів на час встановлення діагнозу

№	Ознаки	Од. виміру	I група (n=491)	II група (n=1007)	p
1	Стать: чоловіки жінки	абс (%)	327 (66,6)	386 (38,3)	0,000
			164 (33,4)	621 (61,7)	
2	Вік	M±m, роки	34,5±0,3	30,8±0,2	0,000
3	Тривалість інфікування	M±m, роки	2,97±0,17	3,55±0,11	0,000
4	Шляхи передачі ВІЛ-інфекції: парентеральний статевий	абс (%)	331 (67,4)	353 (35,1)	0,000
			160 (32,6)	654 (64,9)	
5	Перебування в місцях позбавлення волі	абс, %	82 (16,7)	67 (6,7)	0,000
6	Час від першого тестування на наявність антитіл до ВІЛ до постановки на облік	M±m, роки	2,08±0,17	0,94±0,07	0,000
7	Рівень CD4-лімфоцитів	кл/мкл Me, (IQR)	140,0 (58,5–269,5)	373,0 (242,0–579,0)	0,000
8	Рівень CD4-лімфоцитів < 350 кл/мкл	абс (%)	384 (80,4)	446 (44,3)	0,000
9	Виявлення антитіл до ВГС	абс (%)	361 (73,5)	464 (46,1)	0,000
10	Клінічні стадії ВІЛ-інфекції: I II III IV	(%)	14,1	53,3	0,000
			9,4	15,5	0,126
			39,5	31,2	0,828
			37,1	0,0	0,000

Примітка: p – рівень значимості отриманий із використанням критеріїв χ^2 та Мана-Уїтні залежно від передумов аналізу

Таблиця 2

Предиктори прогресування ВІЛ-інфекції до IV клінічної стадії

Предиктори	B	m	χ^2 Вальда	p	HR	95 % ДІ
Вік	0,015	0,007	5,233	0,022	1,016	1,002–1,029
Чоловіча стать	-0,441	0,111	15,758	0,000	0,644	0,518–0,800
Тривалість інфікування > 3 років	0,225	0,022	107,48	0,000	1,252	1,200–1,306
Парентеральний шлях передачі ВІЛ	0,391	0,155	6,333	0,012	1,478	1,090–2,004
Наявність ВГС-коінфекції	-0,113	0,155	0,528	0,467	0,893	0,659–1,211
Початковий рівень CD4-лімфоцитів нижче 350 кл/мкл	-0,003	0,000	72,870	0,000	0,997	0,996–0,998
Початковий рівень CD4-лімфоцитів	0,171	0,613	0,078	0,780	1,187	0,357–3,949
Досвід ув'язнення	-0,113	0,133	0,723	0,395	0,893	0,689–1,159

Примітка: p – рівень значимості отриманий із використанням аналізу виживання в регресії Кокса

Згідно даних, представлених в табл. 2, при аналізі предикторів прогресування ВІЛ-інфекції до ІV клінічної стадії в бінарному аналізі виявлено п'ять значимих: чоловіча стать (HR=0,644, 95 % CI [0,518–0,800], p=0,000), вік пацієнтів (HR=1,016, 95 % CI [1,002–1,029], p=0,022), тривалість інфікування >3 років (HR=1,252, 95 % CI [1,200–1,306], p=0,000), початковий рівень CD4 лімфоцитів менше 350 кл/мкл (HR=0,997, 95 % CI [0,996–0,998], p=0,000) та парентеральний шлях передачі ВІЛ (HR=1,478, 95 % CI [1,090–2,004], p=0,012). У множинному аналізі пропорційних інтенсивностей Кокса незалежними предикторами прогресування ВІЛ-інфекції до ІV клінічної стадії визначилися: чоловіча стать (HR=0,627, p=0,000), тривалість інфікування >3 років (HR=1,222, p=0,000), парентеральний шлях передачі ВІЛ-інфекції (HR=0,627, p=0,000), та початковий рівень CD4 лімфоцитів <350 кл/мкл (HR=0,997, p=0,000).

Негативний вплив парентерального шляху передачі як предиктора прогресування ВІЛ-інфекції до ІV клінічної стадії представлений на рис. 1.

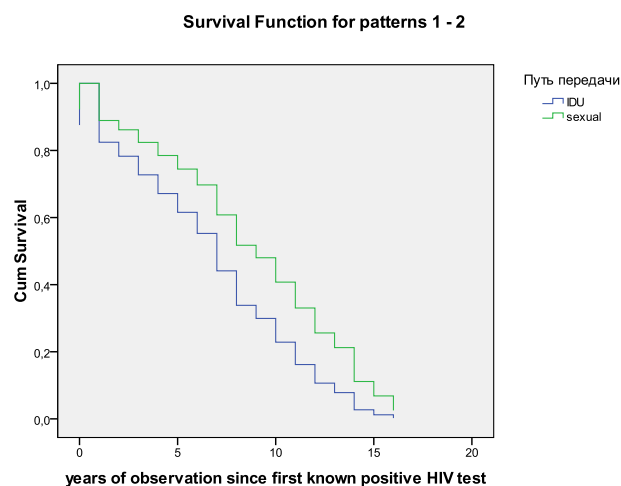


Рис. 1. Кумулятивна пропорція прогресування ВІЛ-інфекції до ІV клінічної стадії залежно від шляху передачі ВІЛ-інфекції: результати отримані із використанням регресії Кокса

Зважаючи на те, що легеневий туберкульоз є найбільш значимою опортуністичною інфекцією, яка незалежно від інших факторів визначає розвиток

ІV клінічної стадії, в подальшому були проаналізовані також імовірні предиктори розвитку саме легеневого туберкульозу. Дані бінарного аналізу виживання із використанням регресії Кокса для виявлення предикторів розвитку легеневого туберкульозу в ВІЛ-інфікованих пацієнтів наведені в табл. 3.

При аналізі предикторів розвитку легеневого туберкульозу, представлених в табл. 3, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів у біваріантному аналізі виявлено чотири значимих: чоловіча стать (HR=0,636 (95 % CI [0,488–0,828], p=0,001), тривалість інфікування ВІЛ >3 років (HR=1,166 (95 % CI [1,119–1,215], p=0,000), наявність ВГС-коінфекції (HR=0,616 (95 % CI [0,424–0,825], p=0,011) та із тенденцією до достовірності – парентеральний шлях передачі ВІЛ (HR=1,428, 95 % CI [0,996–2,409], p=0,053). У множинному аналізі пропорційних інтенсивностей Кокса незалежними предикторами розвитку легеневого туберкульозу в ВІЛ-інфікованих пацієнтів визначилися: чоловіча стать (HR=0,517, p=0,000), наявність ВГС-коінфекції (HR=0,433, p=0,000) та тривалість інфікування ВІЛ >3 років (HR=1,177, p=0,000).

Негативний вплив ВГС-коінфекції, як незалежного предиктора, що призводить до скорочення терміну до розвитку легеневого туберкульозу в ВІЛ-інфікованих пацієнтів, відображений на рис. 2.

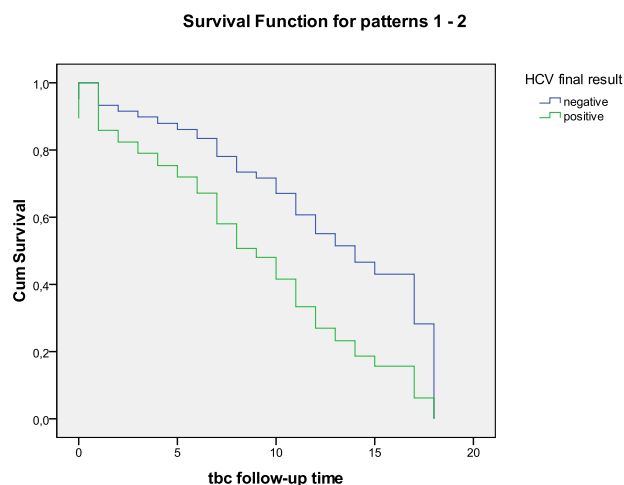


Рис. 2. Кумулятивна пропорція розвитку легеневого туберкульозу залежно від наявності ВГС-інфекції: результати отримані із використанням регресії Кокса

Таблиця 3

Предиктори розвитку легеневого туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Предиктори	B	m	χ ² Вальда	p	HR	95 % ДІ
Вік	0,040	0,028	2,102	0,147	1,041	0,986–1,100
Чоловіча стать	-0,453	0,135	11,305	0,001	0,636	0,488–0,828
Тривалість інфікування >3 років	0,154	0,021	53,256	0,000	1,166	1,119–1,215
Парентеральний шлях передачі ВІЛ	0,356	0,184	3,748	0,053	1,428	0,996–2,409
Наявність ВГС-коінфекції	-0,485	0,190	6,475	0,011	0,616	0,424–0,825
Початковий рівень CD4-лімфоцитів	0,000	0,000	0,145	0,703	1,000	0,999–1,001
Рівень CD4-лімфоцитів нижче 350 кл/мкл	6,818	38,14	0,032	0,858	913,9	0,000–2,686
Досвід ув'язнення	-0,204	0,154	1,744	0,187	0,816	0,603–1,104

Примітка: p – рівень значимості отриманий із використанням аналізу виживання в регресії Кокса

6. Обговорення результатів дослідження

Проведене дослідження показало, що між пацієнтами, які протягом періоду спостереження досягли IV клінічної стадії і тими, що не досягли її, при первинному обстеженні мали місце суттєві відмінності, які представлені в табл. 1. Так, у I групі переважали чоловіки – 66,6 %, в II жінки – 61,7 % ($p=0,000$). В обох групах більшу частку складали особи молодого віку, однак пацієнти, які досягли IV стадії виявилися достовірно старшими $-34,5\pm 0,3$ роки, ніж у II групі $-30,8\pm 0,2$ роки ($p=0,000$). Хворі I групи мали довшу тривалість інфікування ВІЛ до звернення в медичний заклад і залучення в каскад надання послуг – $2,08\pm 0,17$ роки (в II – $0,94\pm 0,07$, $p=0,000$). Парентеральний шлях інфікування ВІЛ виявився домінуючим у переважній частині осіб I групи – 67,4 %, в той час як пацієнти II достовірно частіше вказували на статевий – 64,9 % ($p=0,000$). Хворі, які досягли стадії СНІДу, в 2,5 рази частіше відмічали перебування в місцях позбавлення волі ($p=0,000$). Середні показники CD4-лімфоцитів при первинному обстеженні виявилися також нижчими в осіб I групи – 140,0 (IQR 58,5–269,5) проти 373,0 (242,0–579,0) кл/мкл в II ($p=0,000$).

Привертало увагу, що на час встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції пацієнти досліджуваних груп суттєво відрізнялися за клінічними стадіями ВІЛ-інфекції. Так, у більшості в II групі (53,3 %) діагностували I клінічну стадію, в той час як у осіб I–III і IV (76,6 %). Отримані результати свідчать про пізнє виявлення і глибший ступінь імуносупресії в пацієнтів I групи на час постановки їх на диспансерний облік. Проведені дослідження показали, що прогресування ВІЛ-інфекції до термінальної стадії СНІДу виявилось швидшим у чоловіків з досвідом вживання ін'єкційних наркотиків, конфекцією ВГС та низьким початковим рівнем CD4 лімфоцитів.

7. Висновки

1. Незалежними предикторами прогресування ВІЛ-інфекції до IV клінічної стадії виявлені: чоловіча стать, тривалість інфікування ВІЛ >3 років, парентеральний шлях передачі ВІЛ-інфекції та початковий рівень CD4 лімфоцитів <350 кл/мкл.

3. Незалежними предикторами розвитку легеневого туберкульозу в ВІЛ-інфікованих пацієнтів виявлені: чоловіча стать, наявність ВГС-коінфекції та тривалість інфікування >3 років.

Література

1. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 47 [Текст]. – К., 2017. – 148 с.
2. Поширення ВІЛ-інфекції/СНІД в Україні [Електронний ресурс]. – Державна служба України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань. – Режим доступу: <http://dssz.gov.ua/index.php/operativna-informaciya/publikacii/428-2009-01-08-12-50-08>
3. Dabrowska, M. M. Tuberculosis and HIV infection-main diagnostic and therapeutic problems [Text] / M. M. Dabrowska, J. Pogorzelska, A. Parfieniuk, E. Siwak, A. Wiercińska-Drapała // Pol. Merkur. Lekarski. – 2007. – Vol. 23, Issue 135. – P. 212–214.
4. Meintjes, G. Tuberculosis-associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Unmasking of Tuberculosis by Antiretroviral Therapy [Text] / G. Meintjes, H. Rabie, R. J. Wilkinson, M. F. Cotton // Clinics in Chest Medicine. – 2009. – Vol. 30, Issue 4. – P. 797–810. doi: 10.1016/j.ccm.2009.08.013
5. Phillips, A. Are antiretrovirals enough for people living with HIV? [Text] / A. Phillips, J. Baker, J. Lundgren // The Lancet. – 2013. – Vol. 382, Issue 9903. – P. 1466–1467. doi: 10.1016/s0140-6736(13)62072-3
6. Deeks, S. G. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease [Text] / S. G. Deeks, S. R. Lewin, D. V. Havlir // The Lancet. – 2013. – Vol. 382, Issue 9903. – P. 1525–1533. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61809-7
7. Friedland, G. Infectious Disease Comorbidities Adversely Affecting Substance Users With HIV: Hepatitis C and Tuberculosis [Text] / G. Friedland // JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2010. – Vol. 55. – P. S37–S42. doi: 10.1097/qai.0b013e3181f9c0b6
8. Buchacz, K. Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections in a Multicohort Analysis of HIV-infected Persons in the United States and Canada, 2000–2010 [Text] / K. Buchacz, B. Lau, Y. Jing, R. Bosch, A. G. Abraham, M. J. Gill et. al. // Journal of Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 214, Issue 6. – P. 862–872. doi: 10.1093/infdis/jiw085
9. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих і підлітків [Текст]. – МОЗ України, 2010. – № 551.
10. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS [Text]. – Geneva: UNAIDS, 2016. – 13 p. doi: 10.4135/9781412963855.n665

Дата надходження рукопису 16.08.2017

Коваль Тетяна Ігорівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією, Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36010
E-mail: kovalti@ukr.net

Дубинська Галина Михайлівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією, Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36010
E-mail: infectionumsa@ukr.net