

In the cohort of patients with coronary artery disease, obesity lesions with normal glomerular filtration were found in 50%, and chronic renal failure with moderately reduced glomerular filtration in 20% of patients.

In the coronary artery disease group, obesity revealed renal lesions with normal glomerular filtration in 39%, chronic renal insufficiency with moderately reduced glomerular filtration in 23% of patients, and chronic renal failure with moderate reduced glomerular filtration.

The analysis of creatinine clearance indicators revealed more frequent manifestations of chronic renal failure with reduced glomerular filtration in coronary artery disease complicated by obesity. Creatinine clearance correlates positively with red blood counts, negatively with patients' age. No significant correlation was found with lipid, carbohydrate metabolism. In obesity, correlative links with red blood counts disappear, which may indicate dysregulation in the metabolic syndrome.

Key words: coronary heart disease, obesity, glucose, lipids, creatinine clearance.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 06.08.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-3-152-146-151

УДК 616.002.5-02:[616.98:578.828:615.281.8]-037

Марченко О. Г.

ПРЕДИКТОРИ ПРОГРЕСУВАННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ НА ФОНІ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

dr.marchenko.o@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Наукова робота є фрагментом НДР «Розробка методики підбору контингенту для роботи, пов'язаної з біологічною безпекою на підґрунті виявлення індивідуальних особливостей генотипу», № державної реєстрації 0114U000785.

Вступ. Проблема ВІЛ-інфекції понад 30 років залишається актуальною для світової спільноти, а її поширення набуло глобального характеру. Так, за останніми даними у світі близько 37 млн людей живуть з ВІЛ-інфекцією [1]. Ефективна антиретровірусна терапія (АРТ) дозволяє подовжити та поліпшити якість життя ВІЛ-інфікованих осіб, однак її призначення не завжди призводить до зниження вірусного навантаження ВІЛ та відновлення функції імунної системи. Приєднання опортуністичних інфекцій (ОІ) на фоні вираженого імунодефіциту ускладнює перебіг захворювання та підвищує смертність таких хворих. Основною причиною госпіталізації та смерті у хворих із синдромом набутого імунодефіциту (СНІДом) залишається туберкульоз (ТБ) [2-5].

Станом на сьогодні встановлений вплив численних факторів на появу туберкульозу на фоні прийому АРТ, пов'язаних як безпосередньо з ВІЛ – тяжкість імуносупресії, вірусне навантаження (ВН), так і біологічними, поведінковими та генетичними особливостями організму хазяїна [6-11]. Однак питання виявлення предикторів розвитку ТБ у хворих, які отримують АРТ, залишається актуальним, що і стало предметом нашого дослідження.

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

Об'єкт і методи дослідження. З метою виявлення предикторів розвитку ТБ 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 – 34,60±0,69 роки), що знаходились на диспансерному обліку у Полтавському обласному

центрі профілактики ВІЛ-інфекції та боротьби зі СНІДом за період з 2003 по 2017 рр. Хворі спостерігалися в динаміці від 1 до 14 років, середня тривалість спостереження – 4,33±0,25 років. Усі лікувально-діагностичні процедури здійснювались за інформованою згодою хворих.

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 імуноферментного аналізу (ІФА) (тест-системи «Labsistem», Нідерланди), ВН ВІЛ – 1 – у полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР) (Real Time HIV -1 «Abbott», США).

Показання до початку та критерії ефективності АРТ визначалися згідно клінічного протоколу [12]. 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 через 6 місяців від початку терапії. Імунологічну ефективність АРТ оцінювали по зростанню кількості CD-4 лімфоцитів кожні 3 місяці лікування. 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 розвиток/активація ТБ оцінювалась не раніше ніж через 6 місяців від моменту початку АРТ [13]. Пізніше призначення АРТ визначалось як початок АРТ за наявності СНІД-індикаторного захворювання та/або рівня CD4-лімфоцитів $\leq 200/\text{мм}^3$ [14].

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 із використанням класифікацій, наведених у МКХ-10 (ВООЗ, 2006) [12,13].

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 алель-специфічної ПЛР у режимі реального часу на ампліфікаторі «ДТ Лайт» (ООО «НПО ДНК-Технологія», Росія).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакетів прикладних програм SPSS, 23 версія та Stata, 14 версія. Вірогідність відмінностей кількісних результатів для різних груп обстежених визначали за допомогою t-критерію Стюдента 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 ТБ на фоні АРТ використовували простий (бінарний) логістичний регресійний аналіз із розрахунком показника відношення шансів (OR) і його 95% довірчого інтервалу (95% CI). Для створення моделі 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 – гарною; 0,6-0,7 – середньою; 0,5-0,6 – незадовільною.

Результати дослідження та їх обговорення. Зважаючи, що туберкульоз є основною СНІД-індикаторною опортуністичною інфекцією, представилось за доцільне провести пошук клініко-лабораторних і генетичних предикторів його розвитку у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують АРТ.

Серед пацієнтів, які спостерігались нами в динаміці мали місце як розвиток вперше виявленого ТБ на фоні АРТ, так і його активація у пацієнтів з ремісією ТБ на початок призначення АРТ. Загалом на фоні прийому АРТ туберкульоз мав місце у 29 пацієнтів: у 16 (55,2%) – вперше діагностований (ВДТБ), у 13 (44,8%) – рецидив (РТБ).

Пацієнти з розвитком/активацією ТБ на фоні АРТ виявились ідентичними за клініко-лабораторними характеристиками на момент призначення АРТ (віком, статтю, рівнем ВН та CD4+ Т-лімфоцитів, показниками гемограми), що дозволило об'єднати їх в одну когорту.

Для створення прогностичної моделі розвитку/активації ТБ на фоні АРТ дані зазначеної когорти пацієнтів порівнювали з аналогічними тих, які не мали ознак ТБ на фоні АРТ – 152 особи. Всього було проаналізовано 27 клініко-лабораторних показників і генетичних маркерів (табл. 1).

Пацієнти обох когорт виявились ідентичними за віком (середній – 34,41±1,18 та 34,77±0,58 років, $p=0,921$), тривалістю інфікування ВІЛ (середня – 8,62±0,98 та 7,39 ±0,43 років, $p=0,206$), початковим рівнем CD4-лімфоцитів (226,0 (59,0-364,0) кл/мкл та 167 (65,0-345,0) кл/мкл, $p=0,613$). Варто зазначити, що у 8 (27,6%) обстежених ТБ діагностувався на рівні CD4-лімфоцитів ≥ 350 кл/мкл.

Однак між пацієнтами з та без розвитку ТБ на фоні АРТ виявлені суттєві клініко-генетичні відмінності. Так серед осіб з ТБ достовірно частіше переважали споживачі ін'єкційних наркотиків ($p=0,047$), особи чоловічої статі ($p=0,012$), з індексом маси тіла (ІМТ) $< 18,5$ кг/м² ($p=0,007$) та рівнем гемоглобіну нижчим 100 г/л ($p=0,034$). У хворих з розвитком ТБ на фоні АРТ частіше реєструвалося високе ВН ВІЛ на момент призначення АРТ ($p=0,047$) та низька прихильність до АРТ ($p=0,002$), а ймовірність імунологічної невдачі АРТ у таких хворих виявилася у 3,7 разу вищою ($p=0,000$). Дослідження окремих генетичних маркерів показало, що носійство алелі 299Gly гена TLR4 виявлялося у 9 (31,0%) осіб з ТБ на фоні АРТ, що у 2,6 разу частіше, ніж у хворих без нього – 18 (11,8%) ($p=0,008$).

Пошук предикторів розвитку ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на фоні АРТ шляхом бінарного логістичного регресійного аналізу (табл. 1).

Згідно отриманих даних, з 27 перемінних – потенційних предикторів розвитку туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, виділено 8 найбільш значимих, які мали статистично значимі асоціації із розвитком ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на фоні АРТ: чоловіча стать, вживання ін'єкційних наркотиків, початкове ВН ВІЛ $> 1,0 \times 10^5$ копій/мл, імунологічна невдача АРТ, низька прихильність до АРТ, ІМТ $< 18,5$ кг/м², рівень гемоглобіну нижче 100 г/л та носійство алелі 299Gly гена TLR4 (рис. 1).

Зазначені предиктори в подальшому були включені у множинний регресійний аналіз, за результатами якого отримана модель прогнозування розвитку туберкульозу у ВІЛ-інфікованих хворих на фоні АРТ. У фінальну прогностичну модель даної ознаки увійшли 5 незалежних змінних: чоловіча стать, високе початкове ВН, відсутність імунологічної відповіді на АРТ, ІМТ нижче 18,5 кг/м² і носійство алелі 299Gly гена TLR4 (табл. 2).

Дана модель мала статистичну значимість ($\chi^2=44,64$, $p < 0,001$) із операційними характеристиками: чутливість – 72,4%, специфічність – 86,0% та відповідала критеріям «дуже гарної» прогностичної здатності (площа під ROC-кривою – 0,8407) (рис. 2).

Прогностична модель передбачає, що після внесення числових значень коефіцієнтів регресії у формулу, вірогідність (P) віднесення ВІЛ-інфікованого пацієнта, що отримує АРТ, до групи ризику появи туберкульозу може бути розрахована наступним чином:

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

Таблиця 1 – Аналіз факторів ризику розвитку туберкульозу у ВІЛ-інфікованих на фоні АРТ

Фактори ризику та їх значення	ВІЛ-інфіковані пацієнти, абс. %		OR (95%CI)	p
	з ТБ на АРТ (n=29)	без ТБ на АРТ (n=152)		
Чоловіча стать (0 – ні, 1 – так)	26(89,7)	101(66,4)	4,376(1,264–15,147)	0,020
Вік старше 40 років (0 – ні, 1 – так)	6(20,7)	35(23,0)	0,872(0,329–2,311)	0,783
Вживання ін'єкційних наркотиків (0 – ні, 1 – так)	24(82,8)	97(63,8)	2,722(0,983–7,538)	0,054
Тривалість інфікування більше 3 років (0 – ні, 1 – так)	26(89,7)	124(81,6)	1,957(0,553–6,923)	0,298
Досвід ув'язнення (0 – ні, 1 – так)	11(37,9)	37(24,3)	1,899(0,823–4,385)	0,133
Тютюнопаління (0 – ні, 1 – так)	18(62,1)	73(48,0)	1,771(0,784–4,000)	0,169
Зловживання алкоголем (0 – ні, 1 – так)	7(24,1)	19(12,6)	2,211(0,832–5,873)	0,112
Індекс маси тіла нижче 18,5 кг/м ² (0 – ні, 1 – так)	12(41,4)	28(18,5)	3,101(1,332–7,221)	0,009
Коінфекція ВГС (0 – ні, 1 – так)	16(55,2)	76(50,0)	1,231(0,554–2,733)	0,610
Початкове ВН ВІЛ >1,0x10 ⁵ копій/мл (0 – ні, 1 – так)	13(44,8)	40(26,5)	2,250(0,997–5,100)	0,051
Початковий рівень CD4+ Т-лімфоцитів < 350 кл/мкл (0 – ні, 1 – так)	21(72,4)	117(77,0)	0,785(0,320–1,927)	0,598
Початковий рівень CD4+ Т-лімфоцитів < 200кл/мкл (0 – ні, 1 – так)	14(48,3)	88(57,9)	0,679(0,306–1,505)	0,340
Початковий рівень CD4+ Т-лімфоцитів <100 кл/мкл (0 – ні, 1 – так)	8(27,6)	55(36,2)	0,672(0,279–1,618)	0,375
Пізній початок АРТ ¹ (0 – ні, 1 – так)	16(55,2)	91(62,3)	0,744(0,333–1,663)	0,471
Імунологічна невдача АРТ (0 – ні, 1 – так)	14(48,3)	20(13,2)	6,160(2,589–14,659)	0,000
Вірусологічна невдача АРТ (0 – ні, 1 – так)	2(6,9)	31(20,4)	0,269(0,065–1,282)	0,103
Низька прихильність до АРТ (0 – ні, 1 – так)	8(27,6)	12(7,9)	4,444(1,626–12,146)	0,004
Рівень гемоглобіну нижче 100 г/л (0 – ні, 1 – так)	17(58,6)	57(37,5)	2,361(1,052–5,300)	0,037
Еритропенія (0 – ні, 1 – так)	18(62,1)	77(50,7)	1,594(0,706–3,600)	0,262
Лейкопенія (0 – ні, 1 – так)	3(10,3)	33(21,7)	0,416(0,119–1,461)	0,171
Лімфопенія (0 – ні, 1 – так)	5(17,2)	12(7,9)	2,431(0,785–7,521)	0,123
Лімфоцитоз (0 – ні, 1 – так)	7(24,1)	51(33,6)	0,630(0,252–1,573)	0,322
Моноцитоз (0 – ні, 1 – так)	18(62,1)	100(65,8)	0,851(0,374–1,935)	0,700
Підвищення ШОЕ (0 – ні, 1 – так)	11(37,9)	63(41,4)	0,863(0,382–1,953)	0,724
Тромбоцитопенія (0 – ні, 1 – так)	11(37,9)	62(40,8)	0,887(0,392–2,008)	0,774
Носійство алелі 299Gly гена TLR4 (0 – ні, 1 – так)	9(31,0)	18(11,8)	3,350(1,325–8,473)	0,011
Носійство алелі 11Leu гена TLR7 (0 – ні, 1 – так)	4(13,8)	46(30,3)	0,369(0,121–1,120)	0,078

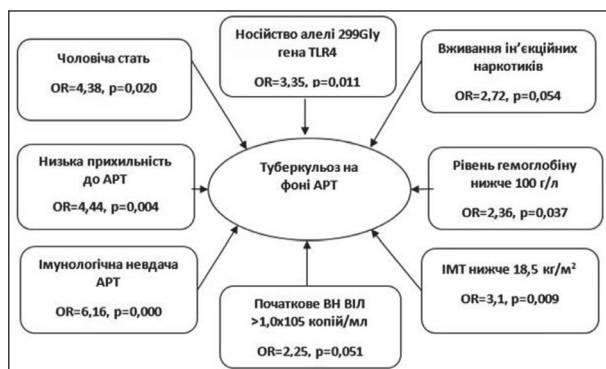


Рисунок 1 – Клініко-генетичні предиктори розвитку/активації ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на фоні АРТ.

2,72 – математична константа;
 –6,61 – константа рівняння регресії;
 X_1 – чоловіча стать (0 – ні, 1 – так);
 X_2 – початкове ВН ВІЛ >1,0x10⁵ копій/мл (0 – ні, 1 – так);
 X_3 – імунологічна невдача АРТ (0 – ні, 1 – так);
 X_4 – ІМТ < 18,5 кг/м² (0 – ні, 1 – так);
 X_5 – носійство алелі 299Gly гена TLR4 (0 – ні, 1 – так).

Приводимо приклад розрахунку для пацієнта з наявністю всіх вказаних факторів ризику:

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

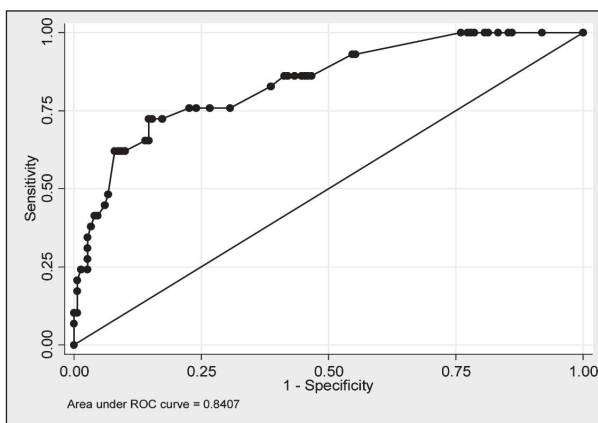


Рисунок 2 – ROC-крива фінальної прогностичної моделі розвитку/активації туберкульозу на фоні АРТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Отже, у даного хворого вірогідність розвитку туберкульозу на фоні АРТ складає 99,3%.

Висновки. Клініко-генетичними предикторами розвитку/активації туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на фоні АРТ виявились: 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 < 18,5 (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/активації туберку-

Таблиця 2 – Модель прогнозування розвитку/активації туберкульозу на фоні АРТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Предиктори	B	m	χ^2 Вальда	p	OR	95 % CI
Чоловіча стать	1,61	0,683	5,58	0,018	5,02	1,31-19,18
Початкове ВН ВІЛ >1,0x10 ⁵ копій/мл	1,36	0,524	6,79	0,009	3,92	1,40-10,95
Відсутність імунологічної відповіді на АРТ	2,28	0,540	17,96	0,000	9,85	3,42-28,38
Індекс маси тіла нижче 18,5 кг/м ²	1,25	0,520	5,84	0,016	3,51	1,26-9,74
Носійство алелі 299Gly гена TLR4	1,40	0,549	6,56	0,010	4,07	1,39-11,94
α	-4,74	0,812	34,23	0,000	0,009	

льозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують АРТ, з високими операційними характеристиками (чутливість – 72,4 %, специфічність – 86,0 %) і відповідала критеріям «дуже гарної» прогностичної здатності (площа під ROC-кривою – 0,8407).

Перспективи подальших досліджень. Використання запропонованої прогностичної моделі в прак-

тичній діяльності надасть можливість лікарю з достатньо високою точністю прогнозувати вірогідність розвитку/активації туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів під час АРТ та індивідуалізувати тактику ведення даної категорії хворих на основі комплексної оцінки простих характеристик, більшість із яких доступні в рутинній клінічній практиці.

Література

- Global AIDS monitoring 2019: UNAIDS. 2019. [Internet]. 2019 [cited 28 August 2019]. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-aids-monitoring_en.pdf
- VІL-інфекtsiia v Ukraini. Informatsiyni biuleten № 48. Derzhavna ustanova «Ukrainskyi tsentr kontroliu za sotsialno nebezpechnymy khvorobamy Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy». № 48. 2017 r. [Internet]. 2017 [cited 28 August 2019]. Dostupno: <https://phc.org.ua/uploads/documents/c21991/1489e96901f2c3c26f4210ba6a9698cc.pdf> [in Ukrainian].
- Cox JA, Kiggundu D, Elpert L, Meintjes G, Colebunders R, Alamo S, et al. Temporal trends in death causes in adults attending an urban HIV clinic in Uganda: a retrospective chart review. [Internet]. BMJ open. 2016 Jan 16;6(1):1-10. 2016 [cited 28 August 2019]. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/6/1/e008718.full.pdf>
- da Silva Escada RO, Velasque L, Ribeiro SR, Cardoso SW, Marins LMS, Grinsztejn E, et al. Mortality in patients with HIV-1 and tuberculosis co-infection in Rio de Janeiro, Brazil-associated factors and causes of death. BMC infectious diseases. 2017 May 30;17(1):373.
- Luo B, Sun J, Cai R, Shen Y, Liu L, Wang J, et al. Spectrum of opportunistic infections and risk factors for in-hospital mortality of admitted AIDS patients in Shanghai. Medicine. 2016 May 27;95(21):e3802.
- Holubovska OA, Petrenko VI, Shkurba AV, Sukach MM. Kliniko-laboratorni osoblyvosti perebihu koinfektsii tuberkulozu ta khronichnoho hepatytu S u VІL-infikovanykh khvorykh. Medychna nauka Ukrainy. 2015;11(3-4):50-5. [in Ukrainian].
- Van Rie A, Westreich D, Sanne I. Tuberculosis in patients receiving antiretroviral treatment: incidence, risk factors and prevention strategies. Journal of acquired immune deficiency syndromes. 2011 April;56(4):349-55.
- Gunda D, Maganga S, Nkandala I, Kilonzo S, Mpondo B, Shao E, et al. 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;2018:1-7.
- Pathmanathan I, Dokubo E, Shiraishi R, Agolory S, Auld A, Onotu D, et al. Incidence and predictors of tuberculosis among HIV-infected adults after initiation of antiretroviral therapy in Nigeria, 2004-2012. Plos One. 2017;12(3):e0173309.
- Crump J, Wu X, Kendall M, Ive P, Kumwenda J, Grinsztejn B, et al. Predictors and outcomes of Mycobacterium tuberculosis bacteremia among patients with HIV and tuberculosis co-infection enrolled in the ACTG A5221 STRIDE study. BMC Infectious Diseases. 2015;15(1):12.
- Koval T, Dubynska G. Prohnozuvannya perebihu VІL-infektsii ta poshuk predyktoriv rozvytku SNIDu ta lehenevoho tuberkulozu. ScienceRise. Medical Science. 2017;10(18):16-9. [in Ukrainian].
- Klinichniy protokol antyretrovirusnoi terapii VІL-infektsii u doroslykh ta pidlitkiv: Nakaz MOZ Ukrainy vid 12.07.2010 r. № 551 [Internet]. 2010 [cited 28 August 2019]. Dostupno: <https://phc.org.ua/uploads/documents/17d68b/b5fdd660e1cf98ee0b35bd1e43fd482f.pdf> [in Ukrainian].
- Klinichniy protokol diahnozyky ta likuvannya oporunistychnykh infektsii i zahalnykh symptomiv u doroslykh ta pidlitkiv (Nakaz MOZ Ukrainy 13.04.2007, № 182) [Internet]. 2007 [cited 28 August 2019]. Dostupno: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/file/docs/4/d242884.doc> [in Ukrainian].
- Crabtree-Ramírez B, Caro-Vega Y, Shepherd B, Wehbe F, Cesar C, Cortés C, et al. Cross-Sectional Analysis of Late HAART Initiation in Latin America and the Caribbean: Late Testers and Late Presenters. Plos One. 2011;6(5):e20272.

ПРЕДИКТОРИ ПРОГРЕСУВАННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ НА ФОНІ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

Марченко О. Г.

Резюме. Пошук предикторів розвитку туберкульозу (ТБ) на фоні антиретровірусної терапії (АРТ) є актуальним науково-практичним завданням.

Мета дослідження – встановити предиктори прогресування та створити прогностичну модель розвитку ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують АРТ на основі визначення клініко-генетичних маркерів.

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

В ході дослідження з 27 перемінних – потенційних предикторів розвитку туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів шляхом бінарного логістичного регресійного аналізу виділено 8 найбільш значимих, які мали статистично значимі асоціації із розвитком/активацією ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на фоні АРТ: чоловіча стать (p=0,020), вживання ін'єкційних наркотиків (p=0,054), початкове ВН ВІЛ >1,0x10⁵ копій/мл (p=0,051), імунологічна невдача АРТ (p=0,000), низька прихильність до АРТ (p=0,004), ІМТ нижче 18,5 кг/м² (p=0,009), рівень гемоглобіну нижче 100 г/л (p=0,037) та носійство алелі 299Gly гена TLR4 (p=0,011).

Зазначені предиктори в подальшому були включені у множинний регресійний аналіз, за результатами якого отримана модель прогнозування розвитку туберкульозу у ВІЛ-інфікованих хворих на фоні АРТ. У фінальну прогностичну модель даної ознаки увійшли 5 незалежних змінних: чоловіча стать, високе початкове ВН, відсутність імунологічної відповіді на АРТ, індекс маси тіла нижче $18,5 \text{ кг/м}^2$ і носійство алелі 299Gly гена TLR4.

На підставі зазначених предикторів створена прогностична модель розвитку/активації туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують АРТ, з високими операційними характеристиками (чутливість – 72,4%, специфічність – 86,0%) і відповідала критеріям «дуже гарної» прогностичної здатності (площа під ROC-кривою – 0,8407).

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, розвиток/активація туберкульозу на фоні АРТ, поліморфізм, прогностична модель.

ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Марченко Е. Г.

Резюме. Поиск предикторов развития туберкулеза (ТБ) на фоне антиретровирусной терапии (АРТ) является актуальной научно-практической задачей.

Цель исследования – исследовать предикторы прогрессирования и создать прогностическую модель развития ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ на основе определения клинико-генетических маркеров.

Проведено ретроспективное когортное исследование 181 ВИЧ-инфицированного пациента. Для статистической обработки данных использовалась логистическая регрессия и ROC-анализ.

В ходе исследования из 27 переменных – потенциальных предикторов развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов путем бинарного логистического регрессионного анализа выделено 8 наиболее значимых, которые имели статистически значимые ассоциации с развитием/активацией ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне АРТ: мужской пол ($p=0,020$), употребление инъекционных наркотиков ($p=0,054$), начальная ВН ВИЧ $> 1,0 \times 10^5$ копий/мл ($p=0,051$), иммунологическая неудача АРТ ($p=0,000$), низкая приверженность АРТ ($p=0,004$), ИМТ ниже $18,5 \text{ кг/м}^2$ ($p=0,009$), уровень гемоглобина ниже 100 г/л ($p=0,037$) и носительство аллеля 299Gly гена TLR4 ($p=0,011$).

Указанные предикторы в дальнейшем были включены в множественный регрессионный анализ, по результатам которого получена модель прогнозирования развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных на фоне АРТ. В финальную прогностическую модель данного признака вошли 5 независимых переменных: мужской пол, высокая начальная ВН, отсутствие иммунологического ответа на АРТ, индекс массы тела ниже $18,5 \text{ кг/м}^2$ и носительство аллеля 299Gly гена TLR4.

На основании указанных предикторов создана прогностическая модель развития/активации туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, с высокими операционными характеристиками (чувствительность – 72,4%, специфичность – 86,0%) и соответствовала критериям «очень хорошей» прогностической способности (площадь под ROC-кривой – 0,8407).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, развитие/активация туберкулеза на фоне АРТ, полиморфизм, прогностическая модель.

PREDICTION OF TUBERCULOSIS DEVELOPMENT IN HIV-INFECTED PATIENTS ON ANTIRETROVIRAL THERAPY

Marchenko O. H.

Abstract. The HIV epidemic has become global. Therefore, according to the latest data in the world, about 37 million people live with HIV. Effective antiretroviral therapy (ART) allows to prolong and improve the quality of life of HIV-infected individuals, but its prescription does not always lead to a decrease in HIV viral load and restoration of immune system function. Thus in the ART era, tuberculosis (TB) remains the major cause of hospitalization and death in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The search for predictors of the development of TB in patients on ART is an urgent scientific and practical task.

The purpose of the study is to investigate the predictors of progression and to create a prognostic model for the development of TB in HIV-infected patients, receiving ART, based on the determination of clinical and genetic markers.

A retrospective cohort study of 181 HIV-infected patients was conducted. To achieve the goal, the data of the specified cohort of 29 patients were compared with those of those who did not have signs of TB on ART – 152 persons. The univariate and multivariate logistic regression analysis was used to identify the associations between the clinical, genetic parameters and TB development in HIV-infected persons on ART with calculation of the odds ratio (OR) and its 95% confidence interval [95% CI]. P-values less than 0.05 were assumed to be statistically significant. The significance of the statistical model was evaluated using the criterion χ^2 , diagnostic power – by the analysis of operating characteristics of diagnostic tests (Receiver Operating Characteristic – ROC), which included determining of the sensitivity, specificity, the total number of correct predictions and constructing a ROC – curve with measuring the area under it (AUC).

As a result of the analysis of 27 potential predictors of the development of TB in patients on ART, 8 significant risk factors were identified in HIV-infected patients with TB development/activation, namely: male (OR=4,38, $p=0,020$), injecting drug use (OR=2,72, $p=0,054$), initial viral load of HIV $> 1.0 \times 10^5$ copies/ml (OR=2,25, $p=0,051$), immunological failure of ART (OR=6,16, $p=0,000$), low adherence to ART (OR=4,44, $p=0,004$), body mass index (BMI) below

18,5 kg/m² (OR=3,10, p = 0,009), haemoglobin level below 100 g/l (OR=2,36, p = 0,037), and allele 299Gly of TLR4 gene (OR=3,35, p = 0,011).

A prognostic model of 5 predictors was created, including: male gender (OR=5,02, p=0,018), initial viral load of HIV > 1.0x10⁵ copies/ml (OR=3,92, p=0,009), immunological failure of ART (OR=9,85, p=0,000), BMI < 18.5 kg/m² (OR=3,51, p=0,016) and carrier of the allele 299Gly of the TLR4 gene (OR=4,07, p=0,010), statistically significant ($\chi^2=44,64$, p<0,001) with operational characteristics: sensitivity – 72,4%, specificity – 86,0% and had a high predictive efficiency (area under the ROC curve – 0,8407).

Implementation the proposed prognostic model into practice will provide an opportunity to predict the probability of the TB development/activation in HIV-infected patients on ART with sufficient precision, and to individualize the tactics of managing this category of patients based on complex evaluation of simple clinical features.

Key words: HIV-infection, development/activation of tuberculosis on ART, polymorphism, predictive model.

*Рецензент – проф. Ярешко А. Г.
Стаття надійшла 18.08.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-3-152-151-156

УДК 617.51-001.4

^{1,2}Машин О. М., ¹Кобеляцький Ю. Ю.

АНАЛІЗ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ СЕВОФЛЮРАНУ ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ В УМОВАХ РОЗШИРЕНОГО МОНІТОРИНГУ ПЕРЕБІГУ АНЕСТЕЗІЇ

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро)

²КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова» (м. Дніпро)

dr.mashin@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом НДР кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Визначення оптимальних методів анестезії та забезпечення периопераційного періоду в різних областях хірургії, розробка нових підходів до інтенсивної терапії пацієнтів у критичних станах на підставі вивчення патофізіологічних змін гомеостазу», № державної реєстрації теми 0117U004203.

Вступ. Сучасна концепція анестезіології базується на основному принципі – створенні максимально ефективної і в той же час безпечної моделі загальної анестезії. Від методу анестезіологічного забезпечення пацієнта при застосуванні пневмоперитонеуму, потрібне гарантоване забезпечення нейровегетативного захисту і аналгезії, яке не компрометує функції органів і систем [1]. Традиційно в загальній хірургії використовуються варіанти комбінованої загальної анестезії на основі внутрішньовенних агентів і деяких інгаляційних анестетиків, застосування великої кількості наркотичних анальгетиків, забезпечують гарний захист від операційного стресу, але супроводжуються при цьому розвитком ряду негативних побічних ефектів: кардіодепресії, післянаркозної наркотичної депресії центральної нервової системи і дихання, розвитку психічних розладів, негативного впливу на моторику шлунково-кишкового тракту (нудота, блювота), причому в останньому випадку специфіка виконання лапароскопічних холецистектомій сприяє збільшенню частоти їх розвитку в середньому до 80 % [2,3,4,5].

Сучасні інгаляційні анестетики, в порівнянні з галотаном більш інертні, менш токсичні, більш ефективні і керовані. Серед сучасних інгаляційних галогенвмісних анестетиків, особливу увагу заслуговує севофлюран, який добре переноситься пацієнтами, забезпечує швидку індукцію і контрольовану підтримку анестезії при мінімальному впливі на різні

функції організму [6]. Однак висока вартість анестетика змушує шукати методи, що компенсують витрати пов'язані із застосуванням севофлюрану. Доцільним є застосування анестезії з низьким потоком свіжого газу, яка зменшує витрату анестетика і дозволяє підтримувати оптимальний мікроклімат в дихальному контурі, знизити вартість анестезіологічної допомоги, зробити інгаляційну анестезію гігієнічно і екологічно безпечніше [7]. В Україні, як і в більшості країн Європейського Союзу, немає рекомендацій по методиці низькопоточної анестезії, тому вибір її характеристик залишається за анестезіологом [8].

Вище вказане, диктує необхідність підвищення ефективності та безпеки анестезіологічного забезпечення, адаптації його до особливостей оперативного втручання і зниження кількості ускладнень, за допомогою інгаляційного анестетика – севофлюрану та методу низьких потоків в комплексі анестезіологічної захисту [9].

Вищевикладене визначило **мету** нашого **дослідження:** вивчити динаміку біоелектричної активності мозку, рівня аналгезії і ноцицепції, гемодинамічного статусу у пацієнтів на різних етапах проведення анестезіологічного забезпечення з використанням інгаляційного анестетика севофлюран під час проведення лапароскопічної холецистектомії.

Об'єкт і методи дослідження. Під спостереженням знаходились 40 пацієнтів з жовчнокам'яною хворобою, яким виконано лапароскопічну холецистектомію в умовах інгаляційної анестезії севофлюраном на базі відділення анестезіології для надання екстреної медичної допомоги КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова».

Серед пацієнтів було 77 % жінок та 23 % чоловіків, у віці від 36 до 60 років (середній вік – 51,2±5,3 років).

Результати анестезіологічного моніторингу фіксували на 7 етапах проведення оперативного втручання: початок (1), індукція (2), інтубація (3), інсуфляція