

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

ШЕВЕЛЬОВА ОЛЕНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.98:578.828 ВІЛ-079-097:616.15-085:615.281.8-036.1

**ЗНАЧЕННЯ ПЕРВИННОГО РІВНЯ КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНИХ І
ВІРУСОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ВІЛ-СТАТУСУ В
ПРОГНОЗУВАННІ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИСОКОАКТИВНОЇ
АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ТА РИЗИКІВ НЕСПРИЯТЛИВОГО
ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Харків-2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Дніпровському державному медичному університеті,
м. Дніпро

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Шостакович-Корецька Людмила Романівна,
Дніпровський державний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних
хвороб

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Козько Володимир Миколайович,**
Харківський національний медичний університет МОЗ України,
професор кафедри дитячих інфекційних хвороб

доктор медичних наук, професор **Коваль Тетяна Ігорівна,**
Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, завідувач
кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією

Захист дисертації відбудеться 12 травня 2021 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.64.609.05 при Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України за адресою: 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України за адресою: 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.

Автореферат розісланий 9 квітня 2021 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент

Т.І. Навєт

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На даний момент поширення інфекції, що викликається вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) набуло характеру широкомасштабної епідемії. Згідно з даними об'єднаної програми Організації Об'єднаних націй з ВІЛ/СНІДу на 2019 рік у світі зареєстровано близько 38,0 [31,6–44,5] млн. ВІЛ-інфікованих осіб (UNAIDS, 2019). У країнах Східної Європи, в тому числі і в Україні ситуація з інфікуванням ВІЛ залишається дуже небезпечною. Епідемія в Україні оцінюється як друга за величиною епідемія ВІЛ у Східній Європі та Центральній Азії (Центр громадського здоров'я МОЗ України, 2020). Згідно оцінок експертів ЮНЕЙДС, реальні показники поширення ВІЛ-інфекції в Україні в три рази перевищують дані офіційної статистики і багато хворих залишаються невиявленими, без необхідного лікування (UNAIDS, 2019).

Ускладнює ситуацію пізнє встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції. За результатами поглиблених досліджень в Україні про свій ВІЛ-позитивний статус знають не більше половини інфікованих осіб (М.А. Андрейчин, 2014; Центр громадського здоров'я МОЗ України, 2020). Саме приховані джерела інфекції є «неконтрольованим резервуаром інфекції» та становлять потенційну загрозу для населення (Дж. Бартлетт, 2012). Серед тих, хто перебуває на диспансерному обліку, значною залишається кількість осіб із низькою прихильністю до спостереження і лікування, що сприяє прогресуванню імуносупресії з розвитком небезпечних для життя захворювань (О.А. Голубовская, 2013; К.В. Юрко, 2013; М.А. Андрейчин, 2014; А.А. Farias, 2013; Н.Ф. Raimond, 2016).

Середня тривалість ВІЛ-інфекції без лікування становить 10-11 років (Е.І. Abrams, 2015). За допомогою високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) з'явилася можливість трансформувати ВІЛ-інфекцію в контрольоване хронічне захворювання (О.А. Голубовська, 2017; L.N. Bowen, 2016; M. Gisslen, 2017).

Ефективність ВААРТ залежить від багатьох чинників. Зокрема до чинників, здатних вплинути на імунологічний відповідь на ВААРТ, за даними літератури, можна віднести вихідні рівні CD4+Т-лімфоцитів та вірусного навантаження РНК ВІЛ, тривалість інфікування ВІЛ до початку ВААРТ, вік, стать, генетичну схильність, вживання ін'єкційних наркотиків, ко-інфекції ВІЛ і вірусного гепатиту С (ВІЛ/ВГС), а також ВІЛ і вірусного гепатиту В (ВІЛ/ВГВ), наявність вторинних та супутніх захворювань, супутню терапію інтерфероном, наявність опортуністичних інфекцій. (А.В. Кравченко, 2010; В.М. Козько, 2014; Т.І. Коваль, 2018; D. Kasjko, 2014; Y.K. Yong, 2016; B. Oriol-Tordera, 2017).

При оцінці індивідуального прогнозу щодо можливих несприятливих наслідків захворювання особливе значення має встановлення доступних, але об'єктивних факторів, таких як первинні клініко-імунологічні та вірусологічні показники, а також їх динаміка, які не потребують додаткового високовартісного обстеження і можуть використовуватися в повсякденній практиці.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом трьох комплексних науково-дослідних робіт кафедри інфекційних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ

України»: «Імунохімічні ко-фактори та генетичні предиктори розвитку хвороб, асоційованих з персистуючими та латентними інфекціями» 2011-2014 рр., № державної реєстрації 0110U0006145, «Імуногенетичні предиктори розвитку хвороб, асоційованих з латентними інфекціями у дорослих та дітей» 2015-2017 рр., № державної реєстрації 0115U001214, «Епігенетичні фактори виникнення хвороб, що асоціюються з персистуючими інфекціями у дітей та дорослих» 2018-2021 рр., № державної реєстрації 0117 U 004785. Дисертантка була співвиконавцем робіт і відповідала за розділи, присвячені вивченню опортуністичних захворювань при ВІЛ-інфекції.

Мета дослідження:

Удосконалення тактики ведення ВІЛ-інфікованих пацієнтів на підставі оцінки ефективності ВААРТ та прогнозування несприятливого перебігу захворювання в залежності від початкового рівня й динаміки CD4+Т-лімфоцитів та вірусного навантаження РНК ВІЛ.

Завдання дослідження:

1. Провести комплексне клініко-лабораторне дослідження когорти ВІЛ-позитивних хворих на початку прийому ВААРТ та встановити причини втрати пацієнтів із спостереження протягом 5-ти років.
2. Вивчити особливості перебігу ВІЛ-інфекції на тлі застосування ВААРТ та виявити фактори, що сприяють тривалому виживанню пацієнтів і підвищують ефективність лікування.
3. Проаналізувати значення первинного рівня CD4+Т-лімфоцитів і вірусного навантаження ВІЛ та їх динаміку у пацієнтів на тлі прийому ВААРТ.
4. Провести комплексний аналіз початкових клініко-лабораторних, імунологічних, вірусологічних показників ВІЛ-інфікованих пацієнтів та визначити маркери несприятливого прогнозу ВІЛ-інфекції й ефективності ВААРТ.
5. Розробити прогностичну модель та створити алгоритм розрахунку ймовірності несприятливого клінічного прогнозу ВІЛ-інфекції на фоні ВААРТ.

Об'єкт дослідження: ВІЛ-інфекція, виживання пацієнтів.

Предмет дослідження: клініко-імунологічні характеристики ВІЛ-інфекції, несприятливий перебіг ВІЛ-інфекції.

Методи дослідження: загально-клінічні, серологічні, серологічні, вірусологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Доповнено наукові дані щодо значення первинних соціально-демографічних характеристик хворих (вік, стать, тривалість захворювання, шлях інфікування) та початкових клініко-лабораторних показників (початковий рівень CD4+Т-лімфоцитів і вірусного навантаження РНК ВІЛ) для прогнозування виживання та несприятливого перебігу ВІЛ-інфекції.

Уточнено значення початкового рівня CD4+Т-лімфоцитів і вірусного навантаження ВІЛ-інфекції та їх динаміки на тлі прийому ВААРТ для прогнозування несприятливого перебігу захворювання.

Вперше виділено комплекс із 10 чинників (соціально-демографічні, клініко-імунологічні та вірусологічні показники ВІЛ-інфекції) високого ризику несприятливого перебігу ВІЛ-інфекції на тлі прийому ВААРТ (вік старше 40 років, чоловіча стать, IV клінічна стадія ВІЛ-інфекції, пізнє призначення АРТ у зв'язку з пізнім зверненням, високе початкове вірусне навантаження РНК ВІЛ, ко-інфекція ВГВ, низька прихильність до ВААРТ, низький початковий рівень CD4+Т-лімфоцитів та рівні CD4+Т-лімфоцитів через 6 та 12 місяців ВААРТ).

Вперше розроблено прогностичну модель несприятливого клінічного прогнозу ВІЛ-інфекції на фоні ВААРТ, яка базується на первинних клініко-імунологічних та вірусологічних показниках ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Вперше створено алгоритм розрахунку ймовірності несприятливого клінічного прогнозу ВІЛ-інфекції на фоні ВААРТ, що дозволяє своєчасно індивідуалізувати лікування та спостереження пацієнтів.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведеного комплексного дослідження стали підставою для:

- підвищення інформованості спеціалістів, що займаються організацією і наданням медичної допомоги хворим на ВІЛ/СНІД, щодо впливу первинних імунологічних та вірусологічних показників ВІЛ-статус в прогнозуванні несприятливого прогнозу захворювання та ефективності ВААРТ;
- обґрунтування доцільності визначення динаміки росту та приросту рівня CD4+Т-лімфоцитів, як одного з показників ризиків розвитку несприятливого перебігу ВІЛ-інфекції;
- створення й впровадження в практичну діяльність прогностичної моделі та алгоритму розрахунку ймовірності несприятливого клінічного прогнозу ВІЛ-інфекції на тлі прийому ВААРТ.

Матеріали дисертаційного дослідження можуть використовуватися в клінічній практиці інфекційних відділень лікарень, центрів профілактики та боротьби зі СНІД, лікарями сімейної медицини для покращання діагностики й лікування ВІЛ-асоційованих захворювань.

Результати роботи впроваджені в клінічну практику відділень КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 21 ім. проф. Є.Г. Попкової ДОР», Дніпропетровського обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом, КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня м. Харкова», КП «Полтавська обласна інфекційна лікарня Полтавської обласної ради». Теоретичні положення роботи втілені в лекційний курс і практичні заняття кафедри інфекційних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Харківського національного медичного університету, Української медичної стоматологічної академії.

Матеріали дисертаційного дослідження можуть використовуватися в клінічній практиці інфекційних відділень лікарень, центрів профілактики та боротьби зі СНІД, лікарями сімейної медицини, фтизіатрами для покращання діагностики й профілактики ВІЛ-асоційованих захворювань.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею, виконаною під керівництвом доктора медичних наук, професора Шостакович-Корецької Людмили Романівни. Автором особисто опрацьовано

основні теоретичні і практичні положення роботи, здійснено аналіз наукової літератури з досліджуваного питання, проведено клінічні обстеження ВІЛ-інфікованих пацієнтів, призначення терапії та моніторинг успішності лікування та появи побічної дії ліків. Самостійно дисертантом оцінені результати дослідження, проведений аналіз первинного матеріалу, написані розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи обговорювалися та викладені на науково-практичних конференціях: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Клініка. Діагностика. Лікування та профілактика» (Київ, 2014); Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів «Інфекційні хвороби у загальній практиці і сімейній медицині» (Чернігів, 2014); науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (Київ, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю з сімейної медицини «Від науки до практики» (Дніпропетровськ, 2014); Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції інфекціоністів «Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб» (Харків, 2014); IX з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці» (Тернопіль, 2015); науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (Київ, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Клініка. Діагностика. Лікування. Профілактика» (Київ, 2015); науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Мечніковські читання - 2016. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій» (Харків, 2016); III національній конференції «За кожне життя разом: прискорення до мети 90-90-90» (Київ, 2016); Міжнародній конференції «Healthy Living with HIV/22-23» (Барселона, Іспанія, 2016); науково-практичній конференції «Від науки до практики» (Дніпро, 2017); науково-практичній конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах» (Житомир, 2017); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична допомога інфекційним хворим в умовах реформування галузі охорони здоров'я» (Черкаси, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Коморбідні стани - міждисциплінарна проблема» (Харків, 2017); Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Сучасні діагностичні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста» (Чернівці, 2018), Міжнародній конференції «4th European Workshop on Healthy Living with HIV» (Барселона, Іспанія, 2019), Міжнародній конференції «European HIV Clinical Forum» (Базель, Швейцарія, 2019), Міжнародній конференції «10th International Workshop on HIV & Women» (Бостон, США, 2020).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 21 наукова праця, з них 10 статей у провідних наукових профільних виданнях, рекомендованих для публікації матеріалів дисертаційних досліджень та затвердженого ДАК України, 1 стаття у журналі, індексованому міжнародними

наукометричними базами, 11 тез у збірниках матеріалів міжнародних і республіканських конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 166 сторінках комп'ютерного тексту (121 основного тексту) та складається із анотації, вступу, аналітичного огляду наукової літератури, опису програми та методів досліджень, трьох розділів власних досліджень з аналізом отриманих даних, узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 207 джерел, з яких 130 латиницею, додатків. Дисертацію проілюстровано 24 таблицями та 19 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих та методи дослідження. Дисертаційне дослідження методологічно ґрунтувалось на використанні системного підходу до комплексу досліджень, проведених серед пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які мали показання до призначення антиретровірусної терапії і визначалось поставленою метою і конкретними завданнями роботи.

Було проведено ретроспективне та проспективне дослідження. До загальної когорти було включено 450 хворих, які знаходилися під наглядом у державному закладі «Дніпропетровський обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом» у 2013-2018 рр.

Критеріями включення пацієнтів основної групи у дослідження були: вік старше 18 років; письмова згода на участь в дослідженні і виконання всіх необхідних діагностичних процедур, наявність показань до призначення антиретровірусної терапії.

Критерієм виключення було: вік молодше 18 років, попередній досвід прийому антиретровірусних препаратів; вагітність; онкологічні захворювання, не асоційовані з ВІЛ-інфекцією, наявність тяжких супутніх декомпенсованих захворювань із безпосередньою загрозою смерті.

Вся когорта хворих була розподілена на 4 групи в залежності від базового рівня CD4+Т-лімфоцитів на початку ВААРТ з ранговим кроком 100 клітин/мкл: до 1-ї групи увійшли 123 пацієнта з кількістю CD4+ Т-лімфоцитів – від 0 до 100 клітин/мкл, до 2-ї групи – 114 пацієнтів з кількістю CD4+ Т-лімфоцитів від 101 до 200 клітин/мкл, до 3-ї та 4-ї груп – 142 та 71 пацієнт показниками CD4+ Т-лімфоцитів, відповідно, 201 – 300 клітин/мкл та 301 і більше клітин/мкл.

Встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції та ВІЛ-асоційованих захворювань базувалась на міжнародній класифікації хвороб 10 перегляду відповідно шифрам: (B20-B24) хвороби, зумовлені вірусом імунодефіциту людини [ВІЛ]. Діагностика клінічних стадій ВІЛ, призначення ВААРТ та етапи менеджменту хворих проводились згідно рекомендацій ВООЗ (2015, 2017 рр.), ЕАС 2017 р. та Клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, затвердженому наказом МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р.

Усім 450 хворим була призначена ВААРТ препаратами першої лінії. Перша лінія антиретровірусних препаратів включала 3 компоненти, два з яких відносяться до класу нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ), а третій компонент відноситься до класу ненуклеозидних інгібіторів зворотної

транскриптази (ННІЗТ): тенофовір + ламівудин + ефавіренц (TDF + 3ТС + EFV); зидовудин + ламівудин + ефавіренц (AZT + 3ТС + EFV) або посилених інгібіторів протеази (ІП): зидовудин + ламівудин + лопінавір/ритонавір (AZT+3ТС+LPV/r); тенофовір + ламівудин + лопінавір/ритонавір (TDF+3ТС+LPV/r). У процесі лікування проводився постійний моніторинг клініко-лабораторних показників хворих кожні 6-12 місяців.

Спостереження за пацієнтами продовжувалося 60 місяців. Протягом цього періоду частина ВІЛ-інфікованих була втрачена із спостереження, зважаючи на об'єктивні причини: 63 пацієнти померли від причин, пов'язаних з ВІЛ, 14 – померли від причин, не пов'язаних із ВІЛ і синдрому відновлення імунної системи (СВІС), а 69 пацієнтів припинили прийом ВААРТ. На кінець періоду спостереження під наглядом залишилося 304 пацієнти, які продовжували прийом ВААРТ (рис.1)

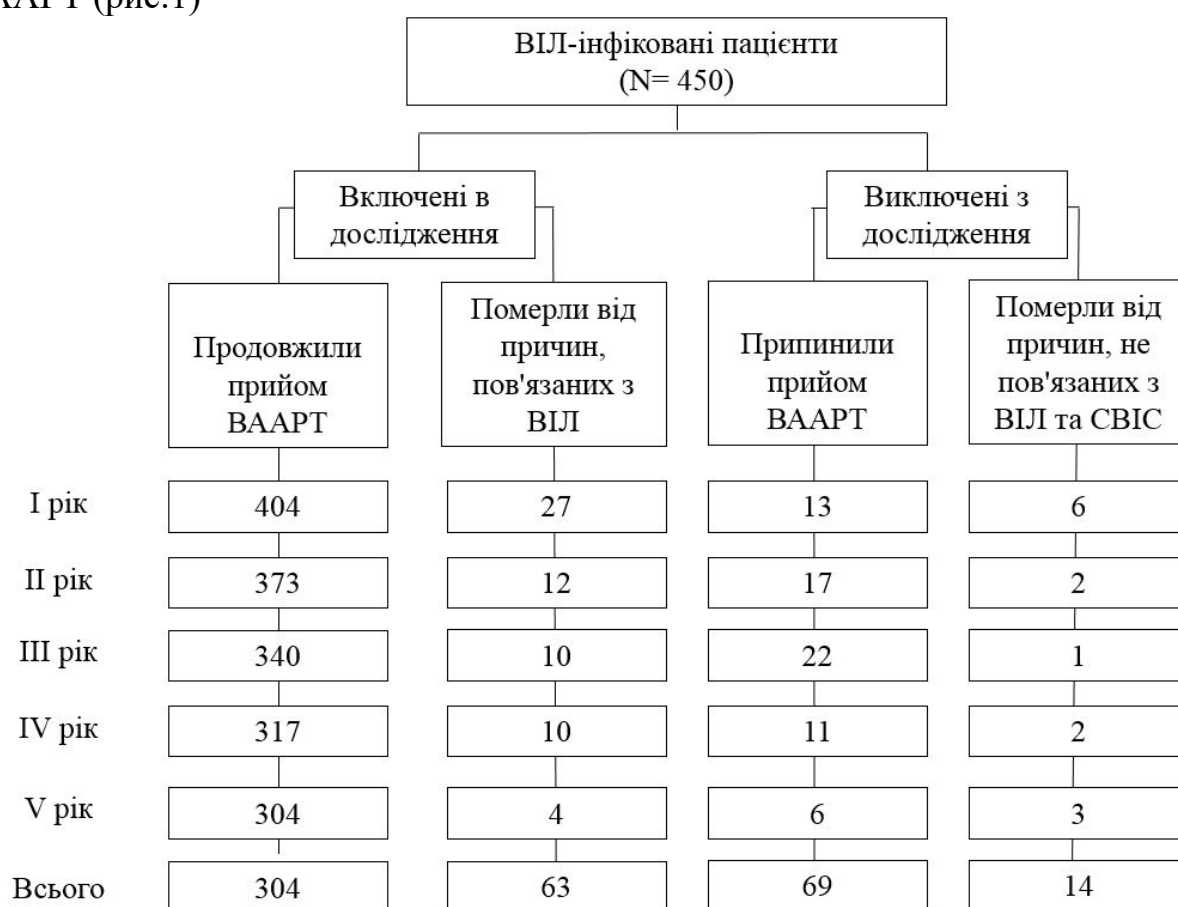


Рис. 1 – Зміни в чисельності когорти ВІЛ-інфікованих пацієнтів протягом 5 років спостереження

Несприятливим висхідом (кінцевою точкою) при аналізі виживання пацієнтів і дослідженні факторів, які впливають на несприятливий клінічний прогноз захворювання, була обрана смерть хворого від причин, пов'язаних з ВІЛ. З метою оцінки прогностичних маркерів виживання хворих та предикторів несприятливого висходу в дослідження включались лише пацієнти, які утримувались на ВААРТ протягом 5-ти років спостереження (n =304) та особи,

які померли від причин, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією (n=63) (опортуністичні інфекції, притаманні 4-й клінічній стадії).

Відповідно, пацієнти, які припинили прийом ВААРТ (n=69) і померли від причин, не пов'язаних з ВІЛ та СБІС (n=14), на останньому етапі виключались із аналізу предикторів несприятливого висхіду. Критерії СБІС визначались згідно рекомендацій EACS 2019 р. та Адаптованої настанови «Профілактика, діагностика та лікування опортуністичних інфекцій та супутніх хвороб у ВІЛ-інфікованих осіб (2017 р.).

Усі лабораторні дослідження здійснювались в сертифікованій лабораторії Дніпропетровського обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІД. Антитіла до ВІЛ виявляли методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем «НПК «ДИАПРОФ-МЕД» (Україна) «Рекомбінант-ВІЛ 1,2-МБА» (Україна). Імуноферментне дослідження проводилось з використанням напівавтоматичного імуноферментного аналізатора «Immunochem 2100».

Кількісне визначення ВІЛ РНК в плазмі крові (ЕДТА) здійснювалось на приладі Abbott m2000sp та ампліфікаторі Abbott Real-time m2000rt з використанням набору реагентів для ампліфікації Abbott RealTime HIV-1.

Дослідження Т-клітинної ланки імунітету (CD4+, CD3+, CD45+) проводили шляхом імунофенотипування моноклональними антитілами з подальшим аналізом за методом проточної лазерної цитометрії з використанням приладу для проточної цитофлюориметрії «Becton Dickinson».

Усім хворим проводилось серологічне обстеження (ІФА) на специфічні маркери опортуністичних інфекцій: анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG, анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG, анти-EBV VCA-IgG, анти-TOX-IgM, анти-TOX-IgG, анти-CHLA-IgA, анти-CHLA-IgG, маркери вірусних гепатитів HBsAg, анти-HBcor, анти-HCV, анти-HCV- NS34, які визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-систем виробництва «DiaSorin» (Італія) та «Діапроф-Мед» (Україна).

З метою уточнення етіології опортуністичних інфекцій використовувались також наступні методи дослідження: мікроскопічне й бактеріологічне дослідження харкотиння та спинно-мозкової рідини, Xpert®MTB / RIF-аналіз, ПЛР: ампліфікація нуклеїнових кислот мікобактерії туберкульозу, *Toxoplasma gondii*, ЦМВ, ЕБВ, ВПГ.

Були застосовані наступні інструментальні методи: флюорографія, рентгенографія ОГК, КТ ОГК і головного мозку, МРТ головного мозку.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакетів прикладних програм STATISTICA v.6.1 (StatSoft, США) (серійний номер AGAR909E415822FA), SPSS v.17.0, MedCaf v.11.5.0

Для побудови прогностичної моделі використовували однофакторний регресійний аналіз, логістичну регресію, послідовний (секвенціальний) аналіз Вальда. Оцінку ефективності моделей проводили за показниками чутливості, специфічності і точності. Критичний рівень статистичної значимості при перевірці усіх гіпотез приймався <5% (p <0,05).

Результати власних досліджень. Початковий аналіз (на момент призначення ВААРТ) соціально-демографічних і клініко-лабораторних показників когорти ВІЛ-інфікованих пацієнтів (n=450), із урахуванням гендерної ознаки наведений в табл. 1. Серед осіб обох статей у найбільшій частини пацієнтів на момент призначення ВААРТ, було діагностовано ІV клінічну стадію захворювання, але у чоловіків її діагностували у 1,4 рази частіше, ніж у жінок (p=0,000). Чоловіки виявилися достовірно старшими, ніж жінки (Me – 36,0 років проти 32,0 років відповідно; p=0,000). У пацієнтів чоловічої статі початковий рівень CD4+Т-лімфоцитів виявився достовірно нижчим, ніж у жінок (Me 153,0 (IQR71,0 – 250,0) проти 206,56 (119,5 – 267,0) клітин/мкл; (p <0,001). При цьому рівень базового вірусного навантаження РНК ВІЛ в групі чоловіків визначався достовірно вищим (Me (IQR) 5,1 (4,4 – 5,6) Lg проти 4,6 (4,1 – 5,3) Lg, відповідно, p=0,000). У чоловіків достовірно частіше у 2,2 рази реєстрували парентеральний шлях передачі ВІЛ-інфекції (p=0,000), в той час як у жінок в 2,1 рази частіше – статевий (p=0,000).

Таблиця 1 – Початкові соціально-демографічні та лабораторні характеристики ВІЛ-інфікованих пацієнтів залежно від статі

Показники	Чоловіки (n=194)	Жінки (n=256)	p
Вік, років., Me (IQR)	36,0 (32,0-44,0)	32,0 (27,0-37,0)	0,000
Клінічна стадія n,%			
2	17 (8,8%)	59 (23,0%)	0,000
3	58 (29,9%)	86 (33,6%)	0,406
4	119 (61,3%)	111 (43,4%)	0,000
Початковий рівень CD4+ лімфоцитів кл/мкл, Me (IQR)	153,0 (71,0-250,0)	206,56 (119,5-267,0)	0,001
Початкове ВН ВІЛ, РНК Lg, Me (IQR)	5,1 (4,4-5,6)	4,6 (4,1-5,3)	0,000
Парентеральний шлях передачі ВІЛ-інфекції, n (%)	130 (67,0%)	77 (30,1%)	0,000
Статевий шлях передачі ВІЛ-інфекції, n (%)	64 (33,0%)	179 (69,9%)	0,000

Серед ВІЛ-інфікованих чоловіків достовірно частіше діагностувались опортуністичні інфекції, притаманні 3 та 4 клінічним стадіям захворювання: туберкульоз – у 1,8 рази ($p=0,001$), зокрема у 1,5 разу – його легеневі ($p=0,049$) та у 2,3 разу – позалегенові форми ($p=0,001$), бактеріальні пневмонії у 1,4 ($p=0,002$), лейкоплакія язика – у 2,5 ($p=0,003$) орофарингеальний кандидоз – у 1,3 ($p=0,025$) рази. Аналіз в 4-х групах пацієнтів в залежності від базового рівня CD4+Т-лімфоцитів встановив, що між групами існує достовірна різниця в реєстрації опортуністичних інфекцій. Так, серед ВІЛ-інфікованих з базовим рівнем CD4+Т-лімфоцитів ≤ 200 кл/мкл туберкульоз діагностувався у 2,9 ($p<0,001$) разів, його позалегенова форма – у 10 ($p<0,001$) разів, орофарингеальний кандидоз – у 1,5 ($p<0,001$) разу, а енцефаліт герпесвірусної етіології – у 3,2 ($p<0,001$) разу частіше, ніж у групі хворих із рівнем >200 кл/мкл.

Для оцінки впливу схем антиретровірусної терапії на перебіг захворювання було проведено оцінку виживання хворих на ВІЛ-інфекцію за допомогою побудови моделі пропорційних ризиків.

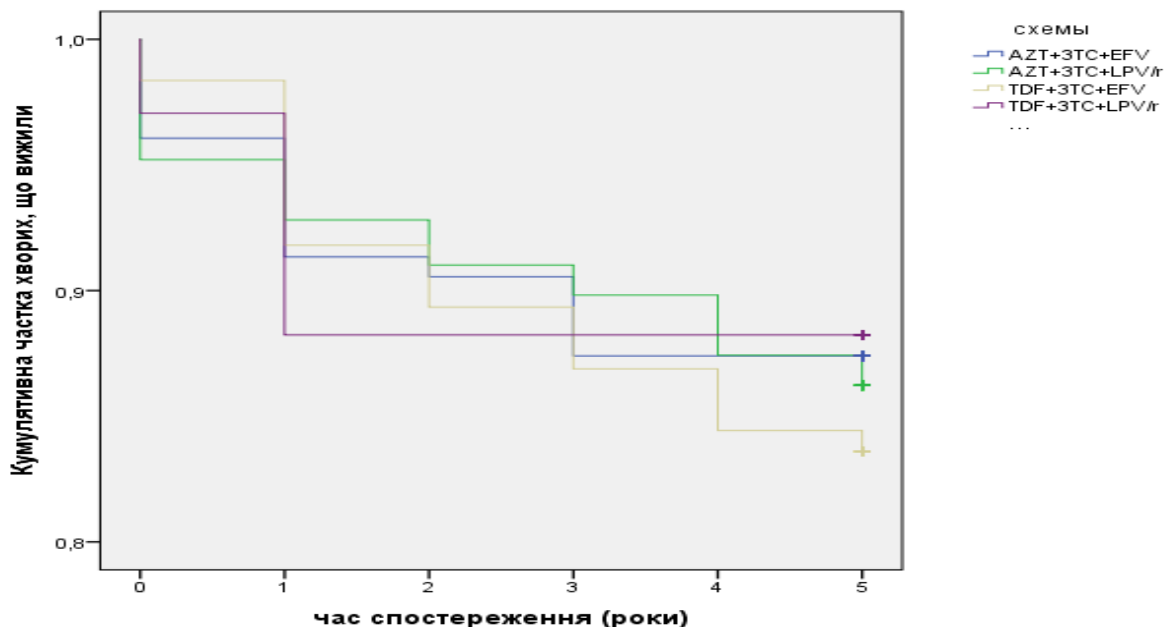


Рис. 2. Аналіз виживання ВІЛ-інфікованих хворих залежно від призначених схем ВААРТ

Як представлено на рис. 2, найбільша частка пацієнтів (88,20%), які вижили, приймали ВААРТ за схемою тенофовір + ламівудин + лопінавір/ритонавір (TDF+3TC+LPV/r). Серед пацієнтів, які приймали зидовудин + ламівудин + ефавіренц (AZT+3TC+EFV) або (AZT+3TC+LPV/r) зидовудин + ламівудин + лопінавір/ритонавір вижили 87,40% та 86,20%, відповідно. На кінець спостереження залишились в когорті і продовжили прийом ВААРТ майже 83,60% хворих, які приймали терапію за схемою тенофовір + ламівудин + ефавіренц (TDF+3TC+ FV). Отримані дані свідчать про досить високу ефективність всіх первинних схем АРТ, без достовірної різниці між ними.

У остаточний аналіз даних і пошук факторів, які впливають на виживання і несприятливий прогноз захворювання, включались 304 пацієнти, які продовжували прийом ВААРТ і 63 пацієнти, які померли від причин, пов'язаних з ВІЛ. Найчастішими причинами смерті, пов'язаними з ВІЛ, виявилися туберкульоз (39,6%), опортуністичні інфекції не уточнені (14,3%) і множинні бактеріальні інфекції (15,8%). Рідше реєстрували енцефаліти різної етіології і токсоплазменний енцефаліт – по 9,5% пацієнтів. У осіб, які вижили протягом 5-ти років і продовжили прийом ВААРТ виявлені наступні відмінності: переважання жіночої статі – у 1,4 рази ($p=0,007$), молодшого віку ($p=0,04$) (зокрема особи молодше 40 років реєструвалися – у 2,3 рази частіше ($p=0,042$)), переважання 2 і 3 клінічних стадій ВІЛ-інфекції у 2,2 рази ($p=0,001$), коротший термін спостереження до початку ВААРТ у 1,9 рази ($p=0,044$), нижче вірусне навантаження ВІЛ ($p=0,001$) і вищий початковий рівень $CD4^+$ -лімфоцитів ($p=0,008$), краща прихильність до ВААРТ у 2,4 рази ($p=0,015$) порівняно із особами із несприятливим висходом захворювання. Серед померлих від причин, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією, достовірно частіше виявлявся хронічний гепатит В – у 2,2 рази ($p=0,022$), в той час як хронічний гепатит С і мікст гепатит ХГС+ХГВ реєструвалися з однаковою частотою в обох групах. У померлих достовірно частіше реєстрували туберкульоз різних локалізацій – у 1,3 рази ($p=0,029$), опортуністичні інфекції не уточнені – у 1,7 рази ($p=0,002$), запальні ураження ЦНС – 1,8 рази ($p=0,002$), серед них енцефаліт герпесвірусної етіології – у 2,0 рази ($p=0,029$). Аналіз динаміки приросту рівня $CD4^+$ -лімфоцитів проводився у когорті ВІЛ-інфікованих пацієнтів впродовж 5 років ВААРТ із оцінкою кожні 6-12 місяців (рис. 3).

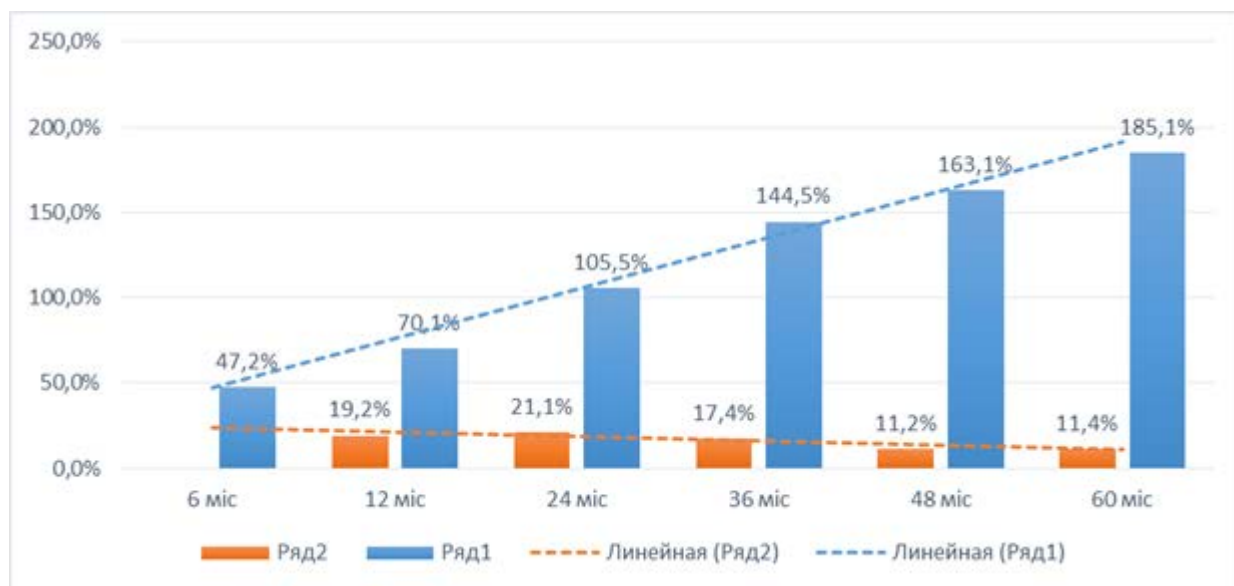


Рис. 3. Динаміка приросту рівня $CD4^+$ -лімфоцитів на тлі ВААРТ протягом 5 років у загальній когорті ВІЛ-інфікованих

Примітки: *ряд 1 – приріст у співвідношенні до початкового рівня $CD4^+$ -лімфоцитів (%), ряд 2 – приріст за кожні 12 міс. спостереження (%).

Кумулятивно за період спостереження кількість CD4+Т-лімфоцитів у порівнянні з початковим показником зросла на 185,1% (108,7-351,5%, $p=0,000$).

Як видно з рис. 3, найвищий приріст рівня CD4+Т-лімфоцитів спостерігався у перші 2 роки прийому антиретровірусної терапії і склав за перший рік 19,2% (3,6-43,5%, $p=0,000$) у порівнянні з початковим показником, за другий – 21,1% (6,5-39,7%, $p=0,004$) у порівнянні з показником на 12-му місяці терапії. В подальшому річний приріст CD4+Т-лімфоцитів поступово сповільнився і склав 17,4% (8,6-31,7%) – за третій, 11,2% (0,9-21,8%) – за четвертий та 11,4% (4,1-11,4%) – за п'ятий роки терапії у порівнянні з попередніми річними показниками. Варто зазначити, що через 12 місяців ВААРТ середній рівень CD4+Т-лімфоцитів залишався низьким і навіть за наступні роки спостереження не досяг рівня 200 клітин/мкл. Поглиблене дослідження динаміки середнього рівня CD4+Т-лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих з інтервалом у 6, 12, 24, 36, 48 та 60 місяців з моменту початку ВААРТ проводилось в 4-х групах в залежності від первинного рівня CD4+Т-лімфоцитів з ранговим кроком 100 клітин/мкл. За результатами проведеного однофакторного дисперсійного аналізу достовірна різниця між досліджуваними групами за темпом зростання показника CD4+Т-лімфоцитів відносно попереднього періоду була встановлена на 6-му місяці лікування ($p=0,000$). З метою визначення між якими з досліджуваних груп мали місце відмінності, в подальшому були проведені апостеріорні попарні порівняння груп з використанням критерію Бонфероні.

Ранговий річний приріст CD4+Т-лімфоцитів в 4-х групах пацієнтів протягом 5-ти років на ВААРТ представлений на рис 4.

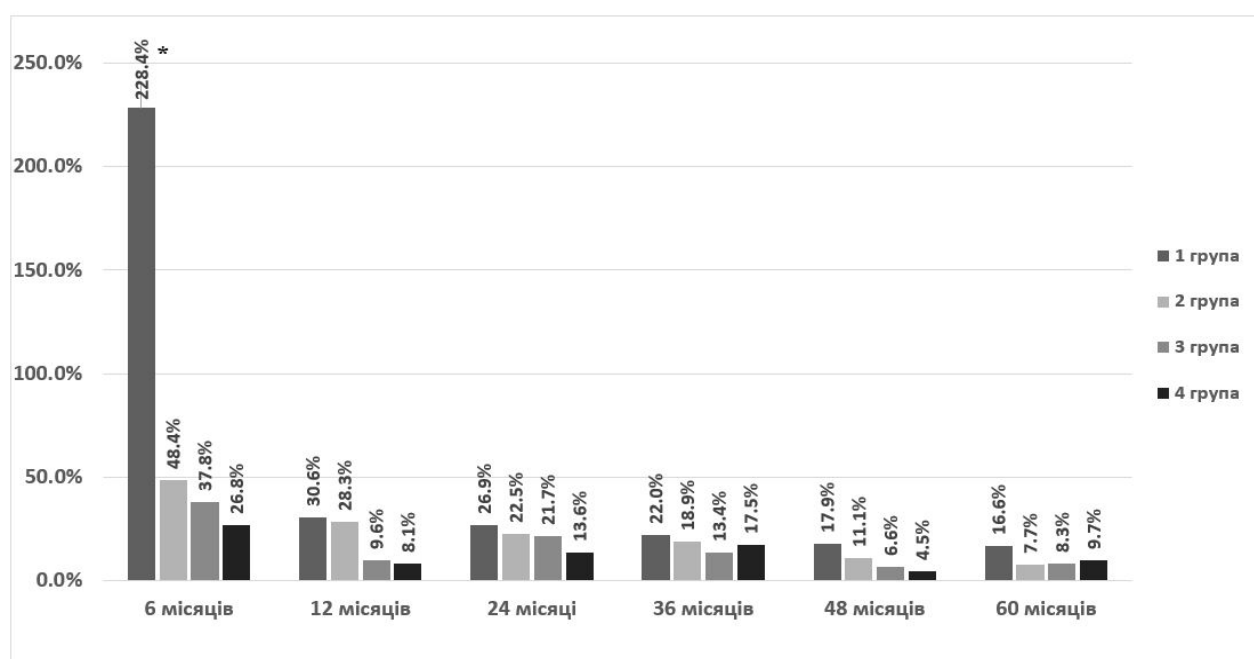


Рис 4. Ранговий приріст рівня CD4+Т-лімфоцитів за 5 років по групах спостереження.

Примітка: * – рівень значимості отриманий із використанням критерію Бонфероні $p \leq 0,005$

Найбільш стрімкий приріст CD4+Т-лімфоцитів відбувався у перші 6 місяців лікування в усіх досліджуваних групах, з достовірною різницею у осіб з рівнем CD4+ Т-клітин <100 клітин/мкл (228,4%) у порівнянні з пацієнтами інших груп (48,4% – у другій групі, $p = 0,000$, 37,8% – у третій, $p = 0,000$ та 26,8% – у четвертій, $p = 0,000$).

З метою встановлення зв'язків щодо поєднаної дії факторів, що зумовлюють негативний прогноз захворювання, проводилось вивчення корелятивних взаємовідносин між динамікою вірусного навантаження ВІЛ і приростом CD4+Т-лімфоцитів на тлі ВААРТ в залежності від базового рівня цих показників. Нами було використано аналіз виживання із застосуванням метода Каплана-Мейєра у чотирьох групах спостережених в залежності від початкового рівня CD4+Т-клітин та вірусного навантаження при якому було призначено ВААРТ.

Пацієнти 1-ї групи із рівнем CD4+Т-лімфоцитів до 100 клітин та високим ВН ВІЛ мали більший рівень ризику смерті, який склав 10,0% у перший рік призначення ВААРТ, поступово зростав до 13,0% на другому році, 20% – на третьому році, досягнувши показника 33,0% на п'ятому році терапії, порівняно з рівнем ВН менш ніж 100 000 копій/мл без достовірної різниці між групами (Log-rank test=1,48, $p = 0,225$).

У пацієнтів 2-ї групи з рівнем CD4+ Т-лімфоцитів 101-200 клітин/мкл загальний накопичений ризик летальності пацієнтів був нижчим, ніж у 1 групі та склав 1-2% у перший рік спостереження. На третьому та четвертому роках спостереження накопичений ризик склав 12,5% та 15,0% відповідно, досягнувши максимального показника 21,0-22,0% на 5 році терапії незалежно від рівня ВН ВІЛ (Log-rank test =0,047, $p = 0,828$).

Однак при дослідженні кумулятивного ризику несприятливого перебігу захворювання у пацієнтів 3-ї групи виявлявся достовірний зв'язок ризику летальності з рівнем вірусного навантаження. Так, у пацієнтів з рівнем ВН ВІЛ більше 100000 РНК копій/мл накопичений ризик смерті у перший рік прийому ВААРТ склав 5,0%, в той час, як у хворих з рівнем ВІЛ РНК в крові менше 100000 копій/мл накопичений ризик смерті на першому році лікування становив 0% (рис. 5).

В подальшому за другий-п'ятий роки спостереження, серед пацієнтів даної групи з початковим рівнем ВН ВІЛ нижче 100 000 РНК копій/мл накопичений ризик зростав поступово і складав 2,0%, 3,0% та 7,0% відповідно, у той час, як у В осіб з високим ВН ВІЛ накопичений ризик сягнув 7,0% вже на 2 році спостереження і залишався сталим весь період спостереження (Log-rank test =6,18, $p = 0,041$).

Враховуючи отримані результати був проведений кореляційний аналіз клініко-лабораторних показників когорти ВІЛ-інфікованих пацієнтів, за результатами якого із 22 досліджених показників було відібрано 10 основних факторів ризику (рис. 6).

Так, встановлено, що на несприятливий перебіг ВІЛ-інфекції чинять вплив такі фактори: вік старше 40 років ($r = 0,14$, $p < 0,003$), чоловіча стать ($r = 0,18$, $p < 0,007$), 4 клінічна стадія ВІЛ-інфекції ($r = 0,26$, $p < 0,000$), пізнє призначення

АРТ у зв'язку з пізнім зверненням ($r=0,16$, $p<0,000$), високе початкове вірусне навантаження РНК ВІЛ ($r=0,22$, $p<0,001$), коінфекція ВГВ ($r=0,12$, $p<0,022$), низька прихильність до ВААРТ ($r=0,48$, $p<0,000$), низький початковий рівень CD4+Т-лімфоцитів ($r=-0,30$, $p<0,000$) та рівні CD4+Т-клітин через 6 ($r=-0,29$, $p<0,000$) та 12 ($r=-0,20$, $p<0,005$) місяців ВААРТ.

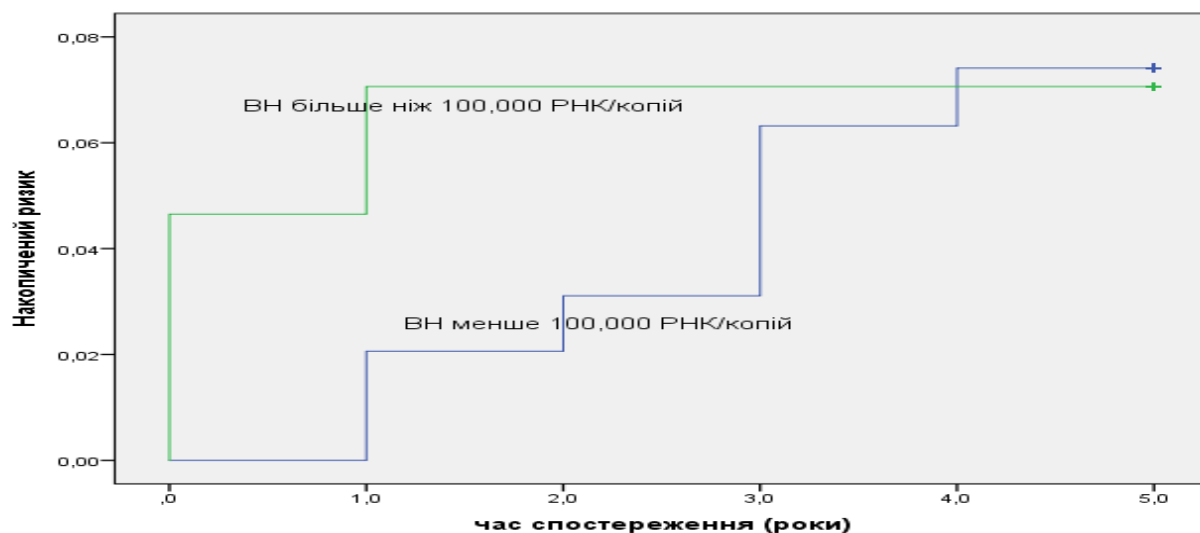


Рис. 5. Накопичений ризик летальності у 3 групі ВІЛ-інфікованих впродовж 5 років спостереження

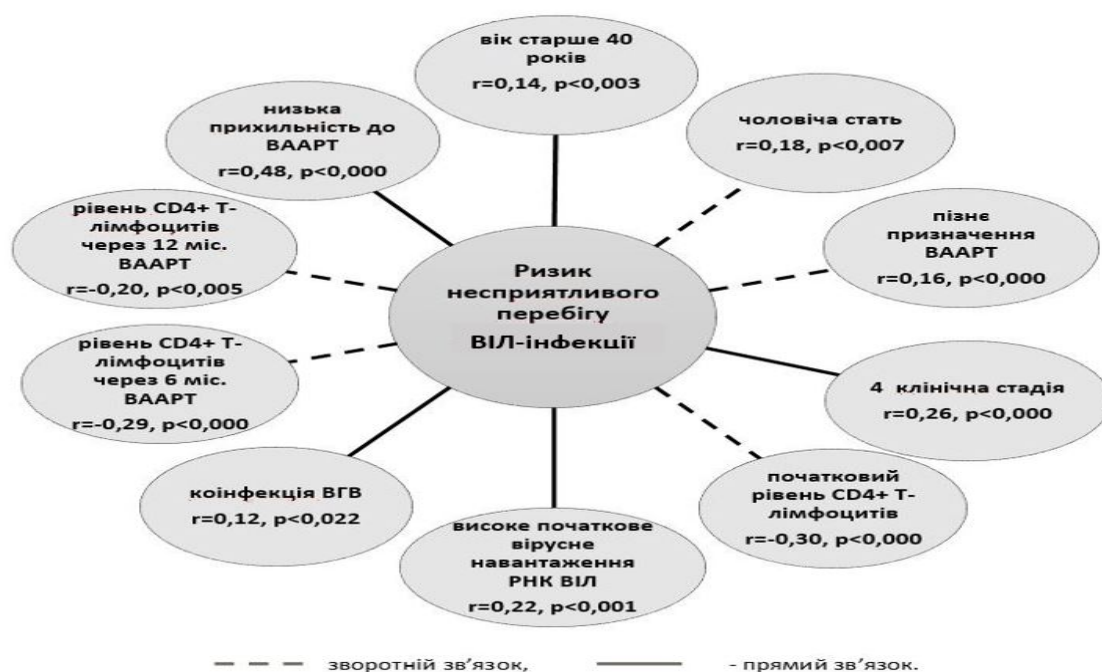


Рис. 6. Фактори впливу на ризик несприятливого перебігу ВІЛ-інфекції

Для розробки прогностичної математичної моделі несприятливого прогнозу ВІЛ-інфекції були використані дані попереднього кореляційного

аналізу, який визначив основні фактори ризику несприятливого перебігу захворювання, було застосовано регресійний аналіз Коксу та ROC аналіз для визначення кумулятивних ризиків.

За допомогою ROC-аналізу для кожного із виділених чинників було визначено точку розмежування значень (optimal cut-off value) (табл. 2).

Таблиця 2 – Показники оцінки ймовірності летального наслідку серед пацієнтів, які приймають ВААРТ протягом 5 років, за даними логіт-аналізу і послідовного аналізу Вальда

Чинник ризику	ROC-аналіз	Логіт-аналіз		Аналіз Вальда	
	Точка розмежування	ВШ (95% ДІ)	Імовірність летального наслідку ($P_{\min}/P_{\max}$), ум. од.	I/ ранг	Бал (Б)
Вік, роки	>40	2,11 (1,16-3,83)	0,198/ 0,342	0,19/ 8	+2
Стать	чоловіча	2,37 (1,33-4,24)	0,172/ 0,330	0,21/ 7	+2
Клінічна стадія ВІЛ	4	3,83 (2,01-7,31)	0,121/0,345	0,31/ 5	+2
Пізнє призначення ВААРТ при пізньому зверненні, роки	>5	2,31 (1,23-4,31)	0,156/ 0,299	0,10/ 10	+1
Початковий рівень CD4+Т-лімфоцитів, клітин/мкл	<160	4,92 (2,62-9,23)	0,116/ 0,393	0,56/ 4	+3
Lg РНК ВІЛ до початку терапії, копій/мл	>4,88	2,68 (1,47-4,90)	0,153/ 0,326	0,24/ 6	+2
Коінфекція ВГВ	так	2,50 (0,95-6,55)*	0,225/ 0,42	0,14/ 9	+4
Рівень CD4+Т-лімфоцитів через 6 місяців ВААРТ, клітин/мкл	≤ 228	5,77 (2,54-13,12)	0,063/ 0,278	0,82/ 2	+4
Рівень CD4+Т-лімфоцитів через 12 місяців ВААРТ, клітин/мкл	≤ 228	3,87 (1,64-9,14)	0,070/ 0,226	0,63/ 3	+4
Низька прихильність до ВААРТ	так	14,24 (6,60-30,71)	0,149/ 0,714	1,87/ 1	+9

Примітки: 1. ВШ (95% ДІ) – відношення шансів; 2. $P_{\min}/P_{\max}$. – летального наслідку при відсутності/ наявності такого чиннику ризику; 3. Бал – прогностичний коефіцієнт; 4. I – коефіцієнт інформативності Кульбака; 5. * $p = 0,069$, в інших випадках від $p < 0,05$ до $p < 0,001$.

За допомогою послідовного аналізу Вальда для кожного із 10 показників було визначено оцінні бали (табл. 2). Так, наявність 4 клінічної стадії ВІЛ, чоловіча стать і вік пацієнта понад 40 років оцінювали у +2 бали, рівень CD4+Т-лімфоцитів до початку терапії < 160 кл./мкл – у +3 бали, Lg РНК ВІЛ до початку терапії >4,88 копій/мл – у +2 бали, рівні CD4+Т-лімфоцитів через 6 і 12 міс. терапії < 228 кл./мкл – у +4 бали немотивоване припинення АРТ – у +9 балів.

Наступним етапом було обчислення сумарного балу ризику летального наслідку для ВІЛ-інфікованого, який розглядався як єдиний інтегральний предиктор.

Адекватність створеної моделі логістичної регресії вихідним даним оцінювалась за критерієм χ^2 Пірсона ($\chi^2=147,1$ р <0,001) та рівнем значущості коефіцієнтів регресії за критерієм Вальда (р <0,001) (рис.7).

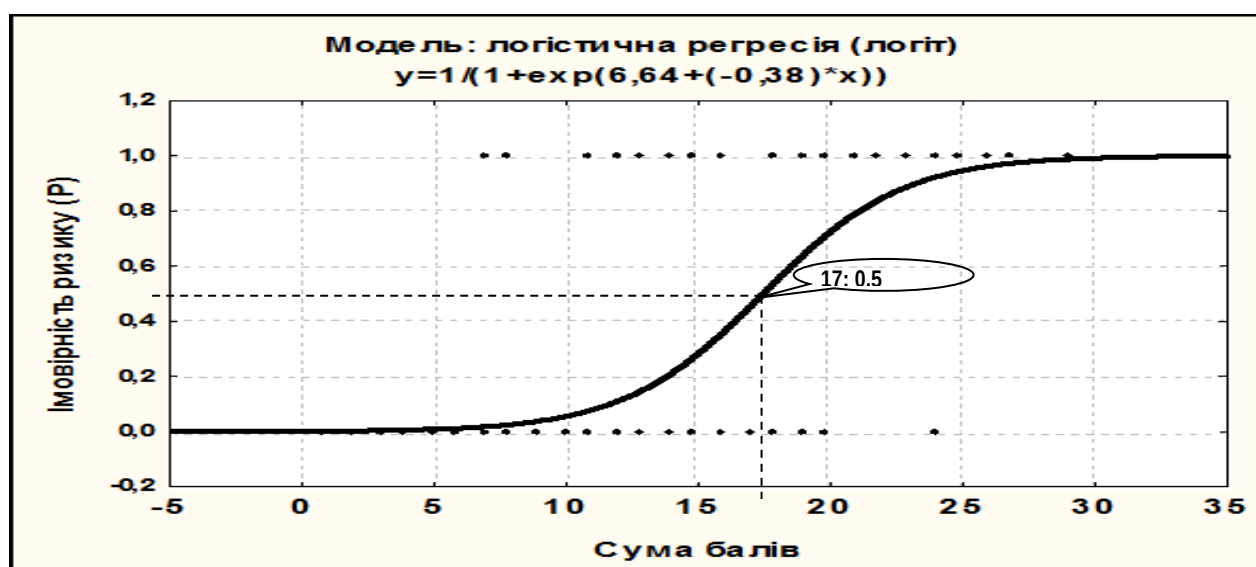


Рисунок. 7. Залежність теоретичної ймовірності летального наслідку від сумарного балу, розрахованого за 10 показниками.

Класифікація ступеня ризику за величиною сумарного балу дозволила виділити 5 градацій ризику: якщо $\sum B \leq +9$, то ризик дуже низький (ймовірність $p_{\text{л}} < 0,05$); якщо $9 < \sum B \leq +14$ – ризик низький ($p_{\text{л}} 0,05-0,24$); якщо $+14 < \sum B \leq +17$ – ризик помірний ($p_{\text{л}} 0,25-0,49$); при $+17 < \sum B \leq +23$ – ризик високий ($p_{\text{л}} 0,50-0,89$); якщо $\sum B > 23$ – ризик дуже високий ($p_{\text{л}} \geq 0,90$).

Побудована математична модель дозволяє прогнозувати високий ризик летальності за сумарною бальною оцінкою 10 показників з прогностичною точністю – 89,7%; чутливістю – 76,2%; специфічністю – 94,0%. Для більш зручного використання в практичній діяльності було створено «Алгоритм розрахунку ймовірності несприятливого висходу ВІЛ-інфекції у пацієнтів, які приймають ВААРТ» (табл. 3).

Таблиця 3 – Алгоритм розрахунку ймовірності несприятливого прогнозу ВІЛ-інфекції у пацієнтів, які приймають ВААРТ

Сума балів (Σ Б)	Ймовірність летального наслідку ($P_{\text{л}}$)	Сума балів (Σ Б)	Ймовірність летального наслідку ($P_{\text{л}}$)	Сума балів (Σ Б)	Ймовірність летального наслідку ($P_{\text{л}}$)
0	0,001	12	0,111	24	0,923
1	0,002	13	0,154	25	0,946
2	0,003	14	0,211	26	0,962
3	0,004	15	0,281	27	0,974
4	0,006	16	0,364	28	0,982
5	0,009	17	0,455	29	0,988
6	0,013	18	0,550	30	0,992
7	0,018	19	0,641	31	0,994
8	0,027	20	0,723	32	0,996
9	0,038	21	0,792	33	0,997
10	0,055	22	0,848		
11	0,079	23	0,891		

Інтерпретація підрахунку балів для прогнозування ймовірності несприятливого прогнозу ВІЛ-інфекції: ≤ 9 – балів ризик дуже низький, 10-14 балів – ризик низький; 15-17 – ризик помірний; 18-23 – ризик високий ; > 23 – ризик дуже високий

Таким чином, створена на основі початкових соціально-демографічних та клініко-лабораторних показників математична прогностична модель дозволяє здійснювати ранній прогноз несприятливого перебігу ВІЛ-інфекції у пацієнтів на момент призначення ВААРТ та при динамічному спостереженні через 6 та 12 місяців терапії. Модель містить невелику кількість параметрів, не потребує складних розрахунків і має досить високий показник прогностичної ефективності, що дозволяє індивідуалізувати тактику ведення пацієнтів із ВІЛ-інфекцією.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового-практичного завдання, яке полягає в удосконаленні тактики ведення ВІЛ-інфікованих пацієнтів на підставі прогнозування ефективності ВААРТ та несприятливого перебігу захворювання в залежності від початкового рівня та динаміки CD4+ Т-лімфоцитів та початкового вірусного навантаження РНК ВІЛ.

1. Серед когорти ВІЛ-інфікованих пацієнтів на момент призначення ВААРТ переважали жінки (56,8%), але чоловіки виявилися старшими ($p = 0,000$), мали переважання парентерального шляху передачі ВІЛ ($p = 0,000$), достовірно нижчий початковий рівень CD4+Т-лімфоцитів ($p < 0,001$), вищий рівень початкового вірусного навантаження РНК ВІЛ ($p = 0,000$). Основними

причинами втрати пацієнтів когорти з спостереження виявилися: припинення прийому ВААРТ – 15,3%, смерть від причин, пов'язаних з ВІЛ – 14,0%, смерть від причин, не пов'язаних з ВІЛ і СБІС – 3,1%.

2. У осіб, які вижили протягом 5-ти років і продовжили прийом ВААРТ виявлені наступні відмінності: переважання жіночої статі – у 1,4 рази ($p=0,007$), осіб молодше 40 років – у 2,3 рази ($p=0,042$), переважання 2 і 3 клінічних стадій ВІЛ-інфекції у 2,2 рази ($p=0,001$), менший термін спостереження до початку ВААРТ у 1,9 рази ($p=0,044$), нижчий рівень вірусного навантаження ВІЛ ($p=0,001$) і вищий початковий рівень CD4+ -лімфоцитів ($p=0,008$), краща прихильність до ВААРТ у 2,4 рази ($p=0,015$) порівняно із особами із несприятливим висхідом захворювання.
3. Протягом періоду спостереження найвищий приріст рівня CD4+Т-лімфоцитів спостерігався у перші 2 роки прийому антиретровірусної терапії і склав за перший рік 19,2% (3,6 – 43,5%, $p=0,000$) у порівнянні з початковим показником, за другий – 21,1% (6,5 – 39,7%, $p=0,004$) у порівнянні з показником на 12-му місяці терапії. Найбільш стрімкий ранговий приріст CD4+Т-лімфоцитів реєструвався у перші 6 місяців лікування в усіх досліджуваних групах, з достовірною різницею у осіб з рівнем CD4+ Т-клітин <100 клітин/мкл (228,4%, $p=0,000$) у порівнянні з показниками пацієнтів інших груп (48,4% – у 2-й, $p=0,000$, 37,8% – у 3-й, $p=0,000$ та 26,8% – у 4-й, $p=0,000$).
4. Предикторами несприятливого перебігу ВІЛ-інфекції на тлі ВААРТ виявились 10 факторів: вік старше 40 років ($r=0,14$, $p<0,003$), чоловіча стать ($r=0,18$, $p<0,007$), 4 клінічна стадія ВІЛ-інфекції ($r=0,26$, $p<0,000$), пізнє призначення АРТ ($r=0,16$, $p<0,000$), Lg початкового вірусного навантаження РНК ВІЛ $>4,88$ копій/мкл ($r=0,22$, $p<0,001$), ко-інфекція ВГВ ($r=0,12$, $p<0,022$), низька прихильність до ВААРТ ($r=0,48$, $p<0,000$), початковий рівень CD4+Т-лімфоцитів ≤ 160 клітин/мкл ($r=-0,30$, $p<0,000$) та рівні CD4+Т-лімфоцитів ≤ 228 клітин/мкл через 6 ($r=-0,29$, $p<0,000$) та 12 ($r=-0,20$, $p<0,005$) місяців ВААРТ.
5. На основі отриманих предикторів побудована математична модель прогнозування несприятливого перебігу ВІЛ-інфекції на тлі ВААРТ, що дозволяє прогнозувати ризик летальності пацієнтів за сумарною бальною оцінкою 10 показників з високою прогностичною точністю (точність прогнозу – 89,7%; чутливість – 76,2%; специфічність – 94,0%).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В лікувально-профілактичних закладах інфекційного профілю (обласних, міських, районних) рекомендовано впровадити спосіб прогнозування несприятливого перебігу ВІЛ-інфекції на основі сумарної бальної оцінки 10 показників: вік старше 40 років, чоловіча стать, IV клінічна стадія ВІЛ-інфекції, пізнє призначення ВААРТ у зв'язку з пізнім зверненням, коінфекція ВГВ, низька прихильність до ВААРТ, Lg початкового вірусного навантаження РНК ВІЛ $>4,88$ копій/мкл, початковий рівень CD4+Т-лімфоцитів ≤ 160 клітин/мкл та рівні CD4+Т-клітин через 6 та

12 місяців ВААРТ ≤ 228 клітин/мкл. На основі даних предикторів формується група пацієнтів із високим ризиком несприятливого перебігу захворювання для ретельного медичного нагляду.

2. Рекомендовано у лікувальних закладах різних рівнів надання медичної допомоги, що проводять нагляд і лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів враховувати, що особи з високим ризиком несприятливого перебігу захворювання згідно запропонованої бальної оцінки потребують індивідуального підходу до диспансерного нагляду (огляд, оцінка прихильності до ВААРТ, скринінгові лабораторні та/або інструментальні обстеження з періодичністю щонайменше кожні 2 міс.).

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Шостакович-Корецька Л.Р., Шевельова О.В., Шевченко-Макаренко О.П. Виживання призначених первинних схем антиретровірусної терапії у хворих на ВІЛ-інфекцію. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016. № 1 (24). С. 43-46. *(Здобувач здійснював клінічну частину дослідження, систематизацію та аналіз даних, підготовку статті до друку).*
2. HLA DRB1 поліморфізм та ризик виникнення ко-інфекції ВІЛ/туберкульоз. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.О. Волікова, К.Ю. Литвин, І.О. Губар, О.А. Кушнірова, О.В. Шевельова. Медичні перспективи. 2017. Том XXII. № 3. С. 81-88. *(Здобувач здійснював систематизацію даних, підготовку статті до друку).*
3. Проблемні питання проведення антиретровірусної терапії у хворих із ВІЛ-інфекцією. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.В. Шевельова, О.О. Волікова, К.Ю. Литвин, О.А. Кушнірова. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2017. № 3 (73). С. 51-57. *(Здобувач здійснював клінічне обстеження та лікування, систематизацію, аналіз та інтерпретацію даних, підготовку статті до друку).*
4. Аналіз змін сироваткового бета-2 мікроглобуліну та показників гематологічного профілю у пацієнтів із ВІЛ-асоційованими неврологічними захворюваннями. Л.Р. Шостакович-Корецька, К.Ю. Литвин, І.О. Губар, О.О. Волікова, З.О. Чикаренко, О.А. Кушнірова, О.В. Шевельова. Вісник наукових досліджень. 2017. №3 (88). С. 110-113. *(Здобувач здійснював систематизацію даних, підготовку статті до друку).*
5. Рівень сироваткового бета-2-мікроглобуліну і його зв'язок з імунологічними та гематологічними показниками при прогресуванні ВІЛ-інфекції. Л.Р. Шостакович-Корецька, К.Ю. Литвин, О.О. Волікова, І.О. Губар, М.С. Суремченко, О.А. Кушнірова, О.В. Шевельова. Інфекційні хвороби. 2017. № 3 (89). С. 18-23. *(Здобувач здійснював систематизацію даних, підготовку статті до друку).*
6. Місце статевого та парентерального шляхів передачі у розповсюдженні ВІЛ-інфекції та ко-інфекції ВІЛ/гепатит. О.П. Шевченко-Макаренко, Л.Р. Шостакович-Корецька, О.В. Шевельова, І.В. Чухалова, Г.А. Лопатенко,

- І.Г. Козіна. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2017. № 1-4. С. 136-144. *(Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію даних, підготовку статті до друку).*
7. Шостакович-Корецька Л.Р., Шевельова О.В., Шевченко-Макаренко О.П. Деякі клініко-епідеміологічні аспекти виживання пацієнтів з ВІЛ-інфекцією на тлі антиретровірусної терапії. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018. № 1 (32). С. 27-32. *(Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію даних, підготовку статті до друку).*
 8. Шевельова О.В., Шостакович-Корецька Л.Р., Литвин К.Ю. Вплив вірусного навантаження вірусом імунодефіциту людини на виживання хворих із ВІЛ-інфекцією протягом 5 років спостереження. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018. № 2 (76). С. 19-24. *(Здобувач здійснював клінічне обстеження та лікування, систематизацію, аналіз та інтерпретацію лабораторних даних, підготовку статті до друку).*
 9. Шостакович-Корецькая Л.Р., Шевелева Е.В., Лопатенко А.А. Прогнозирование риска развития неблагоприятного исхода у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне приема высокоактивной антиретровирусной терапии. Клиническая инфектология и паразитология. 2019. № 1 (8). С.15-23. *(Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію даних, підготовку статті до друку).*
 10. Поширеність ко-інфекції ВІЛ/гепатит у Дніпропетровську. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-Макаренко, О.В. Шевельова, К.Ю. Литвин, Г.О. Ревенко, О.О. Лесніча, О.І. Маштак, К.А. Носенко. Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії. Вип. № 45. Т. 2. К., Українська військово-медична академія, 2016. С. 286-293. *(Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію даних, підготовку статті до друку).*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

11. Поширеність ВІЛ-інфекції у м. Дніпропетровськ. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-Макаренко, К.Ю. Литвин, О.В. Шевельова, О.О. Лісніча, О.І. Маштак, М.Т. Карімов. «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти»: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції та пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини, 27-28 травня 2015 року, м. Суми. Суми: Сумський державний університет, 2015. С. 151-153. *(Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію лабораторних даних, підготовку тез до друку).*
12. Прихильність до антиретровірусної терапії у хворих на ВІЛ-інфекцію. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.В. Шевельова, О.П. Шевченко-Макаренко, Г.А. Лопатенко. «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці»: Матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України, 7-9 жовтня 2015 року, м. Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2015. С. 67-69. *(Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію лабораторних даних, підготовку тез до друку).*

13. Problems and challenges of management of patients with HIV-HBV and/or HIV-HCV co-infection in Ukraine. L. Shostakovych-Koretskaya, O. Shevchenko, E. Sheveleva, I. Chuhalova, A. Lopatenko. 14th European Meeting on HIV & Hepatitis: Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance: Abstracts Book, 25-27 May 2016, Rome, Italy. Reviews in Antiviral Therapy & Infections Diseases. 2016. № 4. P. 90. *(Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію лабораторних даних, підготовку тез до друку).*
14. Shostakovych-Koretskaya L., Sheveleva E., Shevchenko-Makarenko O. The problems of antiretroviral therapy in patients with HIV infection: the frequency and causes of discontinuation. INTERNATIONAL WORKSHOP ON HEALTHY LIVING WITH HIV: Abstracts, 2-3 September 2016, Barcelona, Spain. Barcelona, 2016. Abstract: P. 13. P. 28. *(Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію лабораторних даних, підготовку тез до друку).*
15. Динаміка росту кількості CD4 Т-хелперів у ВІЛ-інфікованих, як критерій ефективності ВААРТ. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.В. Шевельова, О.О. Волікова, К.Ю. Литвин, О.А. Кушнірова. «Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях»: Матеріали науково-практичної конференції, 6-7 квітня 2017 року, м. Київ. Київ: Українська військово-медична академія, 2017. С. 97-99. *(Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію лабораторних даних, підготовку тез до друку).*
16. Аналіз рівня смертності серед пацієнтів з ВІЛ/СНІДом, як актуальна проблема сучасного суспільства. О.В. Шевельова, Л.Р. Шостакович-Корецька, О.О. Волікова, К.Ю. Литвин, О.А. Кушнірова, І.В. Чухалова, Г.А. Лопатенко, І.Г. Козіна. «Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема»: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 19 травня 2017 року, м. Харків. Харків: Харківський національний медичний університет, 2017. С. 152-153. *(Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію лабораторних даних, підготовку тез до друку).*
17. Аналіз імунологічних змін у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із супутнім інфікуванням вірусом Епштейна-Барр. О.А. Кушнірова, Л.Р. Шостакович-Корецька, К.Ю. Литвин, О.О. Волікова, О.В. Шевельова, О.С. Резнік. «Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах»: Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», 5-6 жовтня 2017 року, м. Житомир. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2017. С. 89-90. *(Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію лабораторних даних, підготовку тез до друку).*
18. Шевельова О.В., Шостакович-Корецька Л.Р., Маргітіч І.М. Прогнозування ймовірності летального наслідку у ВІЛ-інфікованих хворих на тлі антиретровірусної терапії. «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря»: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю 4–5 квітня 2019 року м. Київ. Актуальна інфектологія. 2019. Том 7. № 2. С. 126-127. *(Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію лабораторних даних, підготовку тез до друку).*

19. Shostakovych-Koretskaya L., Sheveleva E., Chuhalova I. Five-year analysis of the effectiveness of ART for the HIV cohort in Ukraine: achievements and gaps. European workshop on healthy living with HIV: Abstract Book, 13-14 September 2019, Barcelona, Spain. Barcelona, 2019. Abstract: P_18. P. 42. *(Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію лабораторних даних, підготовку тез до друку).*
20. Shostakovych-Koretska L., Sheveleva E. Characteristic features of the course of HIV and the response to ART in a cohort of women compared with a cohort of men during a 5-year follow-up. 10th International Workshop on HIV & Women: Abstracts Book, 6-7 March 2020, Boston, MA, USA. Reviews in Antiviral Therapy & Infections Diseases. 2020. № 1. P. 54. *(Здобувач здійснював систематизацію, аналіз та інтерпретацію лабораторних даних, підготовку тез до друку).*
21. Мікотичні та протозойні інфекції, асоційовані з імуносупресією: навчальний посібник. Л.Р. Шостакович-Корецька, К.Ю. Литвин, М.С. Сурменко, В.В. Маврутенков, О.П. Шевченко-Макаренко, О.О. Волікова, А.В. Чергінець, О.В. Шевельова, О.А. Кушнірова. Київ: Видавничий дім Медкнига, 2018. 132 с. *(Здобувачем вивчено наукову літературу та підготовлено роботу до друку).*

АНОТАЦІЯ

Шевельова О.В. Значення первинного рівня клініко-імунологічних і вірусологічних показників ВІЛ статусу в прогнозуванні ефективності високоактивної антиретровірусної терапії та ризиків несприятливого перебігу захворювання. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України. Харків, 2021.

Дисертація присвячена удосконаленню тактики ведення ВІЛ-інфікованих пацієнтів на підставі оцінки ефективності високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) та прогнозування несприятливого перебігу захворювання в залежності від початкового рівня й динаміки CD4+Т-лімфоцитів та вірусного навантаження РНК ВІЛ.

З'ясовані фактори ризику розвитку несприятливого прогнозу захворювання у 450 ВІЛ-інфікованих пацієнтів на тлі прийому ВААРТ. Встановлено основні причини втрати пацієнтів когорти з спостереження протягом 5 років, зокрема припинення прийому ВААРТ – 15,3%, смерть від причин, пов'язаних з ВІЛ – 14,0%, смерть від причин, не пов'язаних з ВІЛ і СВІС – 3,1%.

Предикторами несприятливого перебігу ВІЛ-інфекції на тлі ВААРТ виявились 10 факторів: вік старше 40 років ($r=0,14$, $p<0,003$), чоловіча стать ($r=0,18$, $p<0,007$), 4 клінічна стадія ВІЛ-інфекції ($r=0,26$, $p<0,000$), пізнє призначення АРТ у зв'язку з пізнім зверненням ($r=0,16$, $p<0,000$), Lg початкового вірусного навантаження РНК ВІЛ $>4,88$ копій/мкл ($r=0,22$, $p<0,001$), коінфекція ВГВ ($r=0,12$, $p<0,022$), низька прихильність до ВААРТ ($r=0,48$, $p<0,000$), початковий рівень CD4+Т-лімфоцитів ≤ 160 клітин/мкл ($r=-0,30$, $p<0,000$) та рівні CD4+Т-лімфоцитів ≤ 228 клітин/мкл через 6 ($r=-0,29$,

$p < 0,000$) та 12 ($r = -0,20$, $p < 0,005$) місяців ВААРТ. На основі отриманих предикторів побудована математична модель прогнозування несприятливого перебігу ВІЛ-інфекції на тлі ВААРТ, що дозволяє прогнозувати ризик летальності пацієнтів за сумарною бальною оцінкою 10 показників з високою прогностичною точністю (точність прогнозу – 89,7%; чутливість – 76,2%; специфічність – 94,0%).

Створена на основі сучасних статистичних програм і системного аналізу соціально-демографічних та клініко-лабораторних показників математична прогностична модель дозволяє застосовувати алгоритм раннього прогнозу розвитку перебігу захворювання та в подальшому проводити динамічне спостереження через 6 та 12 місяців і в залежності від виявлених результатів враховуватися при корекції терапії.

Ключові слова. ВІЛ-інфекція, несприятливий перебіг захворювання, опортуністичні інфекції, виживання, діагностика, прогнозування, високоактивна антиретровірусна терапія.

АННОТАЦИЯ

Шевелева Е.В. Значение первичного уровня клинко-иммунологических и вирусологических показателей ВИЧ статуса в прогнозировании эффективности высокоактивной антиретровирусной терапии и рисков неблагоприятного течения заболевания. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины. Харьков, 2021.

Диссертация посвящена усовершенствованию тактики ведения ВИЧ-инфицированных пациентов на основании оценки эффективности высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) и прогнозирования неблагоприятного течения заболевания в зависимости от начального уровня и динамики CD4 + Т-лимфоцитов и вирусной нагрузки РНК ВИЧ.

Выявлены факторы риска развития неблагоприятного прогноза заболевания у 450 ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне приема высокоактивной антиретровирусной терапии. Установлены основные причины потери пациентов когорты при наблюдении в течение 5 лет, в частности прекращение приема ВААРТ – 15,3%, смерть от причин, связанных с ВИЧ – 14,0%, смерть от причин, не связанных с ВИЧ и СВИС – 3,1%.

Предикторами неблагоприятного течения ВИЧ-инфекции на фоне ВААРТ оказались 10 факторов: возраст старше 40 лет ($r = 0,14$, $p < 0,003$), мужской пол ($r = 0,18$, $p < 0,007$), 4 клиническая стадия ВИЧ-инфекции ($r = 0,26$, $p < 0,000$), позднее назначение АРТ в связи с поздним обращением ($r = 0,16$, $p < 0,000$), Lg начального вирусной нагрузки РНК ВИЧ $> 4,88$ копий/мкл ($r = 0,22$, $p < 0,001$), ко-инфекция ВГВ ($r = 0,12$, $p < 0,022$), низкая приверженность к ВААРТ ($r = 0,48$, $p < 0,000$), исходный уровень CD4+Т-лимфоцитов ≤ 160 клеток/мкл ($r = -0,30$, $p < 0,000$) и уровне CD4+Т-лимфоцитов ≤ 228 клеток/мкл за 6 ($r = -0,29$, $p < 0,000$) и 12 ($r = -0,20$, $p < 0,005$) месяцев ВААРТ. На основе полученных предикторов построена математическая модель прогнозирования неблагоприятного течения

ВИЧ-инфекции на фоне ВААРТ, что позволяет прогнозировать риск летальности пациентов по суммарной балльной оценке 10 показателей с высокой прогностической точностью (точность прогноза – 89,7%; чувствительность – 76,2%; специфичность – 94,0%).

Создана на основе современных статистических программ и системного анализа социально-демографических и клинико-лабораторных показателей математическая прогностическая модель позволяет применять алгоритм раннего прогноза развития течения заболевания и в дальнейшем проводить динамическое наблюдение через 6 и 12 месяцев и в зависимости от выявленных результатов учитываться при коррекции терапии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, неблагоприятное течение заболевания, оппортунистические инфекции, выживание, диагностика, прогнозирование, высокоактивная антиретровирусная терапия.

ANNOTATION

Sheveleva O.V. significance of the primary level of clinical, immunological and virological indicators of HIV status in predicting the effectiveness of highly active antiretroviral therapy and the risks of an unfavorable course of the disease. – Manuscript.

The dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences (PhD) in specialty 14.01.13 – infectious diseases. Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine. Kharkiv, 2021.

The work is devoted to the study of the importance of the primary level and dynamics of clinical, immunological and virological indicators of HIV status in order to further predict the probability of developing risks of an unfavorable course of the disease and the effectiveness of highly active antiretroviral therapy (HAART) for individualization and improvement of management tactics for HIV-infected patients.

A comprehensive clinical and laboratory examination was performed and risk factors for developing an unfavorable prognosis of the disease were identified in 450 HIV-infected patients. The main reasons of losses of patients in the 5-year follow – up cohort have been identified, including discontinuation of HAART – 15,3%, death from HIV – related causes – 14,0%, death from non-HIV-related causes and IRSR – 3,1%.

Taking into account the results obtained, a correlation analysis of clinical and laboratory parameters of a cohort of HIV-infected patients was performed, according to the results of which 10 main risk factors were selected from 22 studied indicators. Thus, it was found that the unfavorable course of HIV infection is influenced by the following factors: age over 40 years ($r=0,14$, $p<0,003$), male gender ($r=0,18$, $p<0,007$), 4th clinical stage of HIV infection ($r=0,26$, $p<0,000$), late appointment of ART due to late revealing ($r=0,16$, $p<0,000$), high initial viral load of HIV RNA ($r=0,22$, $p<0,001$), HBV coinfection ($r=0,12$, $p<0,022$), low HAART compliance ($r=0,48$, $p<0,000$), low initial CD4+T cell levels ($r=-0,30$, $p<0,000$), and CD4+T cell levels after 6 ($r=-0,29$, $p<0,000$) and 12 ($r=-0,20$, $p<0,005$) months of HAART.

To develop a predictive mathematical model of an unfavorable prognosis of HIV infection, data from the previous correlation analysis were used, which identified the

main risk factors for an unfavorable course of the disease, Cox regression analysis and ROC analysis were used to determine cumulative risks.

Using sequential Wald analysis, evaluation scores were determined for each of the 10 indicators. Thus, the presence of 4th clinical stage of HIV, male gender and age of the patient over 40 years were assessed at +2 points, the level of CD4+T-lymphocytes before the start of therapy $< 160 \text{ CL./}\mu\text{L}$ – Y +3 points, Lg HIV RNA before the start of therapy $> 4.88 \text{ copies/ml}$ – y +2 points, CD4+T-lymphocyte levels after 6 and 12 months of therapy $< 228 \text{ CL. / MCL}$ – u +4 points unmotivated discontinuation of art – U +9 points.

The constructed mathematical model makes it possible to predict a high risk of mortality based on a total score of 10 indicators with a predictive accuracy of 89,7%; sensitivity – 76,2%; specificity – 94,0%. For more convenient use in practice, an «algorithm for calculating the probability of an unfavorable increase in HIV infection in patients taking HAART» was created.

Thus, the mathematical prognostic model created on the basis of initial socio-demographic and clinical-laboratory indicators allows for an early prognosis of the unfavorable course of HIV infection in patients at the time of HAART administration and with dynamic follow-up after 6 and 12 months of therapy. The model contains a small number of parameters, does not require complex calculations and has a fairly high indicator of prognostic effectiveness, which makes it possible to individualize the management tactics of patients with HIV infection.

Keywords. HIV infection, unfavorable course of the disease, opportunistic infections, survival, diagnosis, prognosis, highly active antiretroviral therapy.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

БААРТ	— високоактивна антиретровірусна терапія
ВГ	— вірусний гепатит
ВГВ, HBV	— вірусний гепатит В
ВГС, HCV	— вірусний гепатит С
ВІЛ, HIV	— вірус імунодефіциту людини
ВЕБ, EBV	— вірус Епштейна-Барр
ВН	— вірусне навантаження
ВООЗ	— Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПГ, HSV	— вірус простого герпесу
ВШ	— відношення шансів
ДІ	— довірчий інтервал
ІІ	— інгібітори протеази
ІФА	— імуноферментний аналіз
НІЗТ	— нуклеозидні (нуклеотидні) інгібітори зворотної транскриптази
ННІЗТ	— ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
ОК	— орофарингеальний кандидоз
ПЛР	— полімеразна ланцюгова реакція
РНК	— рибонуклеїнова кислота
СВІС	— синдром відновлення імунної системи
СНІД, AIDS	— синдром набутого імунодефіциту
ТБ	— туберкульоз
ХГВ	— хронічний гепатит В
ХГС	— хронічний гепатит С
ЦМВ, CMV	— цитомегаловірус
ЗТС	— ламівудин
АВС	— абакавір
AZT	— азидотимідин, зидовудин
CD4+	— маркер Т-хелперів
CDC	— центри з контролю та профілактики захворювань США
ЕФV	— ефавіренз
FTC	— емтрицитабін
Ig M, G	— імуноглобулін класу М, G
LPV/r	— лопінавір, комбінований ритонавіром
TDF	— тенофовир