

©Андрущак М.О., 2018

УДК616.61-036.12-02:616.98:578.828

М.О. АНДРУЩАК

ПРЕДИКТОРИ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ, ІНФІКОВАНИХ ВІРУСОМ ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ

M.O. ANDRUSHCHAK

PREDICTORS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS PATIENTS

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет»

HSEI «Bukovinian state medical university»

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, хронічна хвороба нирок, вірусне навантаження, CD4+-лімфоцити, рівень протеїнурії, швидкість клубочкової фільтрації.

Key words: HIV infection, chronic kidney disease, viral load, CD4+ lymphocytes, proteinuria, glomerular filtration rate.

Резюме. Мета роботи: встановити частоту діагностики та предиктори хронічної хвороби нирок у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Андрущак Маргарита Олександрівна
margaritaassistent@gmail.com

Пацієнти та методи. Обстежено 292 хворих на ВІЛ-інфекцією, які перебували на амбулаторному спостереженні в Чернівецькому обласному центрі з профілактики та боротьби зі СНІДом.

Результати. ХХН діагностовано у 153 з 292 (52,4%) обстежених пацієнтів. серед яких у 105 (36,0%) хворих визначалась ізольована альбумінурія/

протеїнурія, 48 (16,4%) пацієнтів мали альбумінурію/протеїнурію у поєднанні зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації.

Встановили, що наявність протеїнурії при ВІЛ-інфекції супроводжується достовірно вищим рівнем РНК ВІЛ порівняно з хворими без цього симптому ($p < 0,01$). Водночас середня кількість $CD4^+$ -лімфоцитів у сироватці крові пацієнтів з протеїнурією достовірно менша, ніж у ВІЛ-інфікованих осіб, в яких пошкодження нирок не виявляли.

Достовірно вагомою є й відмінність між значеннями співвідношень $CD4^+/CD8^+$ -лімфоцитів в аналізованих групах ($p < 0,05$).

У більшості хворих, які перебували у III-IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції, здійснювана антиретровірусна терапія (АРТ) була ефективною і приводила до зниження вірусного навантаження. Тому очевидно, що кількість РНК ВІЛ у крові зазначених осіб була значно нижчою порівняно з пацієнтами, які такого лікування не отримували. Водночас рівень навантаження ВІЛ, а також кількість $CD4^+$ -лімфоцитів у представників порівнюваних груп не відрізнялися ($p > 0,05$).

Заключення. До основних предикторів ураження нирок у ВІЛ-інфікованих відносять: високе вірусне навантаження, зниження абсолютного числа $CD4^+$ -лімфоцитів менше 200 кл./мкл. Коінфекція вірусами гепатиту В та/або С не впливає на рівень протеїнурії та ШКФ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Summary. Purpose: to determine the frequency of diagnosis and predictors of renal disease in HIV-infected patients.

Patients and methods. 292 HIV-infected patients, who were on an outpatient screening at the Chernivtsi Regional AIDS Center, were screened.

Results CKD was diagnosed in 153 out of 292 (52.4%) of the examined patients. among which 105 (36.0%) patients were diagnosed with isolated albuminuria/proteinuria, 48 (16.4%) patients had albuminuria /proteinuria, in combination with a decrease in glomerular filtration rate. It has been established that the presence of proteinuria in HIV infection is accompanied by a significantly higher level of HIV RNA compared to patients without this symptom ($p < 0.01$). At the same time, the average amount of $CD4^+$ -lymphocytes in blood serum in patients with proteinuria is significantly lower than in HIV-infected individuals who did not show kidney damage.

The difference between the values of the ratios of $CD4^+/CD8^+$ -lymphocytes in the analyzed groups ($p < 0,05$) is also significant.

In most patients who were in the III-IV clinical stage of HIV infection, antiretroviral therapy (ART) was effective and reduced the viral load. Therefore, it is obvious that the amount of HIV-RNA in the blood of these individuals was significantly lower compared to patients who did not receive such treatment. At the same time, the burden of HIV, as well as the number of $CD4^+$ -lymphocytes in the representatives of the comparable groups did not differ ($p > 0.05$).

Conclusion. The main predictors of kidney damage in HIV-infected are: high viral load, decrease in absolute numbers. $CD4^+$ -lymphocytes less than 200. Co-infection with hepatitis B and / or C viruses does not affect the level of proteinuria and GFR in HIV-infected patients.

ВСТУП. Сучасна епідемічна ситуація в Україні свідчить про зростання тягаря епідемії ВІЛ-інфекції. Так, за оперативними даними ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України» за період 1987-2016 рр. в країні офіційно зареєстровано 297 424 випадки ВІЛ-інфекції серед громадян України, у тому числі 92 897 випадків СНІД і 41 710 випадків смерті від захворювань, зумовлених СНІД; станом на 01.01.2017 р. під медичним наглядом перебуває майже 133 тис ВІЛ-інфікованих осіб, з них кожен третій має діагноз СНІД [1]. У 2016 р. в Україні спостерігалось збільшення кількості зареєстрованих ВІЛ-інфікованих осіб – 17 066 проти 15 869 у 2015 р., темп приросту становив + 7,5 %, показник захворюваності досяг 40,0 на 100 тис. населення проти 37,0 на 100 тис. у попередньому році [2].

Ураження нирок може істотно впливати на прогноз життя ВІЛ-інфікованих [3, 4]. Зростання числа ВІЛ-інфікованих у світі та збільшення їх тривалості життя призводить до підвищення кількості ВІЛ-інфікованих осіб, які потребують лікування нирковою замісною терапією. Незважаючи на велику кількість публікацій, присвячених цій темі,

питання ураження нирок у ВІЛ-інфікованих осіб залишається недостатньо висвітленим.

МЕТА роботи: встановити частоту діагностики та предиктори хронічної хвороби нирок у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 292 хворих на ВІЛ-інфекцією, які перебували на амбулаторному спостереженні в Чернівецькому обласному центрі з профілактики та боротьби зі СНІДом.

Середній вік пацієнтів становив ($29,3 \pm 8,2$) років (діапазон від 19 до 55 років). Серед пацієнтів було 188 (64,4 %) чоловіків і 104 (35,6 %) жінки. У дослідження переважно були включені хворі молодого віку (25-44 роки).

Серед пацієнтів, які були включені в дослідження, I клінічна стадія ВІЛ-інфекції виявлена у 26 (8,9 %) осіб, II – у 40 (13,7 %), III – у 108 (37,0 %) і IV клінічна стадія – у 118 (40,4 %) хворих.

Всі пацієнти обстежені відповідно до наказу МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. «Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» [7].

Під час встановлення діагнозу брали до уваги клініко-епідеміологічні дані, результати серологічного та імунологічного (у т.ч. визначення вмісту CD4+-лімфоцитів) досліджень. Первинне обстеження ВІЛ-інфікованих проводили під час взяття їх на диспансерний облік згідно з КП № 551 від 12.07.2010 р.

Хронічну хворобу нирок (ХХН) діагностували за визначення альбумінурії або протеїнурії або протеїнурії, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) протягом 3 і більше місяців.

Скринінг альбумінурії/протеїнурії здійснювали за допомогою сечових смужок (AutionSticks-2EA). Результати, отримані за допомогою тест-смужок, розглядали як орієнтовні. За наявності у скринінговому тесті протеїнурії $\geq 1+$, що відповідає градації 30 мг/л, здійснювали повторні аналізи сечі з кількісним визначенням білка на спектрофотометрі МІКРОЛАБ-600 з використанням реагентів „ЮНІ-ТЕСТ-БМ”, розділені в часі від 3 діб до одного тижня.

Функціональний стан нирок оцінювали за ШКФ. Критерієм порушення функції нирок було зниження ШКФ < 60 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ [5, 6].

Антиретровірусну терапію (АРТ) проводили хворим у III клінічній стадії ВІЛ-інфекції за наявності CD4+ менше 350 в 1 мм^3 крові, а також усім пацієнтам у IV клінічній стадії незалежно від рівня лімфоцитів після підписання ними інформованої згоди про проведення АРТ [7]. АРТ була рекомендована 14 хворим віком від 22 до 42 років.

Статистична обробка отриманих даних була проведена з використанням пакету прикладних програм STATISTICA 6.1 (StatSoft, США) і програми Microsoft Excel 2007.

Нормальність розподілу ознак визначали за графічним методом, критерієм Ліллієфорса і W-критерієм Шапіро-Уїлка. Дисперсії розподілів

ознак оцінювали за допомогою F-критерію в процедурі дисперсійного аналізу ANOVA. Для описання вибіркового нормального розподілу кількісних ознак розраховували середнє арифметичне (M) і стандартне відхилення (m). Якщо розподіл ознаки відрізнявся від нормального, для його описання використовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах з межами відрізу [Q25; Q75].

При порівнянні декількох незалежних груп застосовували дисперсійний аналіз Краскела-Уоліса (для уникнення проблеми множинних порівнянь). Для порівняння двох незалежних груп використовували непараметричні методи – U-критерій Манна-Уїтні й тест Колмогорова-Смірнова, а двох залежних груп – критерій Вілкоксона.

Порівняння груп за якісними ознаками здійснювали непараметричним методом шляхом аналізу таблиць спряженості 2 2 з використанням двостороннього точного критерію Фішера або 2 для незв'язаних груп.

Для виявлення предикторів ураження нирок використовували багатофакторний логістичний регресійний аналіз. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$, дуже значущими при $p < 0,01$, максимально значущими при $p < 0,001$ і незначущими при $p > 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

ХХН діагностовано у 153 з 292 (52,4%) обстежених пацієнтів. Серед зазначених 153 осіб з ХХН у 105 (36,0%) хворих визначалась ізольована альбумінурія/протеїнурія, у 48 (16,4%) – альбумінурія/протеїнурія у поєднанні зі зниженням ШКФ. У таблиці 1 наведені показники вірусного навантаження та імунного статусу ВІЛ-інфікованих пацієнтів, залежно від наявності протеїнурії.

Таблиця 1

Вірусне навантаження й імунологічні показники ВІЛ-інфікованих пацієнтів, залежно від наявності протеїнурії

Критерій	Протеїнурія		p
	є (n=48)	немає (n=40)	
Вірусне навантаження (РНК ВІЛ), копій/мл (Me [Q25; Q75])	135 000 [14 027; 460 000]	18 523 [416; 196 880]	<0,01
РНК ВІЛ не виявлено, n (%)	4 (8,3%)	8 (20,0%)	<0,05
$\leq 100 000$, n (%)	18 (37,5%)	(47,5%)	<0,05
$>100 000$, n (%)	26 (54,2%)	13 (32,5%)	<0,05
CD4+, кл/мкл (Me [Q25; Q75])	185,5 [60,9; 318,0]	312,0 [175,5; 469,0]	<0,05
≤ 200 , n (%)	25 (52,1%)	(30,0%)	<0,05
201-350, n (%)	13 (27,1%)	12 (30,0%)	<0,05
>350 , n (%)	10 (20,8%)	16 (40,0%)	<0,05
Співвідношення CD4+/CD8+ (Me [Q25; Q75])	0,2 [0,1; 0,4]	0,4 [0,2; 0,6]	<0,05

Як видно із зазначеної таблиці, у пацієнтів з протеїнурією був статистично значимо вищим рівень РНК ВІЛ, тоді як середня кількість CD4+-лімфоцитів у сироватці крові достовірно нижча порівняно з хворими без протеїнурії.

Для оцінки і порівняння глибини імунодефіциту ми використовували два критичні рівні абсолютної кількості CD4+-лімфоцитів – 200 кл/мкл і 350 кл/мкл. Зниження рівня CD4+-лімфоцитів менше 200 кл/мкл значно частіше спостерігалось у пацієнтів з протеїнурією, ніж за її відсутності – 52,1 і 30,0 % відповідно ($p < 0,05$). Рівень CD4+-лімфоцитів більше 350 кл/мкл встановлений у 10 із 48 – 20,8% представників основної групи і у 16 із 40 – 40,0% хворих з групи порівняння. Достовірно

вагомою є й відмінність між значеннями співвідношень CD4+/CD8+-лімфоцитів в аналізованих групах ($p < 0,05$).

Наступним етапом нашої роботи був аналіз показників, що характеризують перебіг ВІЛ-інфекції залежно від рівня протеїнурії. Як продемонстровано у таблиці 2, ми не встановили статистично значущі відмінності у рівнях РНК ВІЛ. Проте слід зазначити, що зі збільшенням протеїнурії понад 1 г/д, спостерігається тенденція до збільшення числа хворих з вищим вірусним навантаженням – 93 500,0 проти 157 500,0 копій/мл, а також до вищої частки пацієнтів з рівнем РНК ВІЛ понад 100 000 копій/мл – 48,1 і 61,9% відповідно ($p > 0,05$).

Таблиця 2

Кількість РНК ВІЛ, CD4+-лімфоцитів і співвідношення CD4+/CD8+ у групах пацієнтів з різним рівнем протеїнурії

Критерій	Рівень протеїнурії		p
	≤1 г/добу (n=27)	>1 г/добу (n=21)	
Вірусне навантаження (РНК ВІЛ), копій/мл (Me [Q25; Q75])	93 500,0 [38 230,0; 328 140,0]	157 500,0 [69 420,0; 387 330,0]	>0,05
РНК ВІЛ не виявлено, n (%)	3 (11,1%)	0 (0,0%)	>0,05
≤100 000, n (%)	11 (40,7%)	8 (38,1%)	>0,05
>100 000, n (%)	13 (48,1%)	13 (61,9%)	>0,05
CD4+, кл/мкл (Me [Q25 ; Q75])	192,0 [68,0; 332,5]	179,0 [54,5; 314,0]	>0,05
≤200, n (%)	14 (51,9%)	11 (52,4%)	>0,05
201-350, n (%)	7 (25,9%)	6 (28,6%)	>0,05
>350, n (%)	6 (22,2%)	4 (19,0%)	>0,05
Співвідношення CD4+/CD8+ (Me [Q25; 75])	0,2 [0,1; 0,4]	0,2 [0,1; 0,5]	>0,05

У половини пацієнтів з ХХН незалежно від рівня протеїнурії відзначалося зниження абсолютного числа CD4+-лімфоцитів ≤ 200 кл/мкл – 51,9 і 52,4% ($p > 0,05$), а в інтервалі 201-350 кл/мкл і більше 350 – у приблизно однаковій кількості з них – 19,0-28,6% ($p > 0,05$).

Як видно з таблиці 3, при аналізі рівнів протеїнурії та ШКФ, частоти артеріальної гіпертензії й гематурії достовірних відмінностей залежно від стадії ВІЛ-інфекції не встановлено ($p > 0,05$).

Таблиця 3

Маркери ураження нирок залежно від клінічних стадій ВІЛ-інфекції

Показник	Стадія ВІЛ-інфекції		p
	I-II (n=31)	III-IV (n=17)	
Протеїнурія, г/добу (Me [Q25; Q75])	0,9 [0,4; 2,0]	1,7 [0,2; 2,6]	>0,05
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	78,0 [39,5; 110,0]	50,0 [30,0; 73,5]	>0,05
≥90, n (%)	15 (48,4%)	4 (23,5%)	>0,05
60-89, n (%)	10 (32,3%)	4 (23,5%)	>0,05
30-59, n (%)	6 (19,4%)	7 (41,2%)	>0,05
15-29, n (%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)	>0,05
<15, n (%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)	>0,05
Артеріальна гіпертензія, n (%)	10 (32,3%)	5 (29,4%)	>0,05
Гематурія, n (%)	20 (64,5%)	13 (76,5%)	>0,05

Багатофакторний логістичний регресійний аналіз визначив, що предикторами ураження нирок у ВІЛ-інфікованих хворих є високе вірусне навантаження (РНК ВІЛ > 100 000 копій/мл) (OR=4,2; 95% CI: 2,1-14,6, p < 0,05) і зниження абсолютного числа CD4⁺-лімфоцитів менше 200 кл/мкл (OR=1,4; 95% CI: 1,2-8,8, p < 0,05). В аналізовану модель входили такі показники, як стать і вік пацієнтів, коінфікування вірусами гепатиту В та/або С, шлях інфікування і тривалість ВІЛ-інфекції. Проте для перерахованих критеріїв результати не були значущими.

Отримані дані дозволяють вважати, що високе вірусне навантаження і депресія імунної системи можуть бути сприяючими факторами розвитку уражень нирок у ВІЛ-інфікованих хворих, що збігається з даними інших досліджень. Так, L. Szczechзі співавторами продемонстрував, що рівень CD4⁺-лімфоцитів < 200 кл/мкл (відношення шансів – OR=1,41) і високі показники РНК ВІЛ (OR=1,05) були предикторами розвитку протеїнурії у 671 ВІЛ-інфікованого з нефропатією [8]. У дослідженні, проведеному Н. Janakiraman і співавт. продемонстровано сильний зворотний зв'язок між

альбумінурією і кількістю CD4⁺-лімфоцитів (p < 0,01) [9]. При цьому у пацієнтів з рівнем CD4⁺-лімфоцитів ≤ 350 кл/мкл ризик розвитку альбумінурії був у 3,5 рази вищим, ніж у пацієнтів з кількістю CD4⁺-лімфоцитів > 350 кл/мкл.

Слід відзначити той факт, що достовірний взаємозв'язок між високим рівнем вірусного навантаження і ураженням нирок виявлений у тих дослідженнях, де більшість пацієнтів становили афроамериканці з морфологічно підтвердженим діагнозом ВІЛ-асоційованої нефропатії [10].

І, навпаки, в дослідженні, проведеному в Іспанії, між високим рівнем РНК ВІЛ і протеїнурією (більше 300 мг/добу) достовірний зв'язок не встановлений. За даними S. T. Crowley і співавт., в амбулаторних пацієнтів з ВІЛ-інфекцією виявлена персистуюча протеїнурія не корелювала з рівнем вірусного навантаження [11].

Порівняльний аналіз пацієнтів з протеїнурією і коінфекцією вірусами гепатиту В і/або С представлений в таблиці 4. Встановлено, що ШКФ і рівень білка в сечі достовірно не відрізнялися у хворих з хронічними вірусними гепатитами і за їх відсутності (p < 0,05).

Таблиця 4

Рівні протеїнурії, ШКФ і гемоглобіну у хворих залежно від наявності або відсутності супутнього вірусного гепатиту, Me [Q25; Q75]

Показник	Коінфекція вірусами гепатиту В і/або С		
	є (n=31)	немає (n=17)	p
Протеїнурія, г/добу	1,1 [0,3; 1,9]	0,6 [0,4; 2,4]	>0,05
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	58,0 [35,0; 94,0]	74,5 [30,5; 102,3]	>0,05
Гемоглобін, г/л	104,0 [82,0; 129,5]	126,0 [115,0; 138,5]	<0,05

Таким чином, аналіз отриманих результатів дозволяє стверджувати, що з отриманих результатів також можна зробити висновок, що у пацієнтів в яких наявні предиктори пошкодження нирок вираженість протеїнурії і тяжкість порушення функції нирок не залежали від стадії ВІЛ-інфекції.

ВИСНОВКИ:

1. ХХН діагностується у 52,4% ВІЛ-інфікованих хворих.
2. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з наявними маркерами ХХН достовірно частіше визначається глибокий імунodefіцит і високе вірусне навантаження; найбільше клінічне значення має відмінність між співвідношеннями CD4⁺/CD8⁺-лімфоцитів в аналізованих групах (p < 0,05).
Коінфекція вірусами гепатиту В та/або не впливає на рівень протеїнурії та ШКФ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.
3. Предикторами ураження нирок у ВІЛ-інфікованих хворих є високе вірусне навантаження (РНК ВІЛ >100 000 копій/мл) (OR=4,2; 95 % CI: 2,1-14,6, p < 0,05) і зниження аб-

солютного числа CD4⁺-лімфоцитів менше 200 кл/мкл (OR=1,4; 95% CI: 1,2-8,8, p < 0,05).

ЛІТЕРАТУРА:

1. Інформація про епідемічну ситуацію з ВІЛ-інфекції в Україні станом на 01.01.2017 р. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.google.com.ua/> <http://phc.org.ua/uploads/documents/83da57/>
2. Андрейчин М. А. Небезпечна динаміка інфекційної захворюваності в Україні / М. А. Андрейчин // Інфекційні хвороби. – 2017. – № 2(88). – С. 4-8.
3. ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика и лечение / В. В. Покровский, Т. Н. Ермак, В. В. Беляева, О. Г. Юрин – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 488 с.
4. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America / [S. K. Gupta, J. A. Eustace, J. A. Winstonetal.]// Clinical Infectious Diseases. – 2005. – N 80 (11). – P. 1559-1585.

5. Шилов Е. М. Нефрология / Е. М. Шилов – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 696 с.
6. National Kidney Foundation (NKF). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. NKF [online] // Am. J. KidneyDis. – 2002. – N 39. – P. 251-266.
7. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків. – Затверджено наказом МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. (зі змінами № 776 від 10.09.2010 р.): <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=11177>
8. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV-infection / [L. A. Szczech, S. J. Gange, C. VanDerHorstetal.] // KidneyInternational. – 2012. – N 61. – P. 195-202.
9. Correlation of CD4 counts with renal disease in HIVpositive patients / [H. Janakiraman, G. Abraham, M. Matthewetal.] // J. KidneyDis. Transpl. – 2008. – N 19(4). – P. 603-607.
10. High levels of HTV-1 RNA Associated with Early-on set Glomerulopathy in patients with HIV Infection / H. M. Madrigal-Jimenez, L. Flores-Flores, F. CarrilloEstrada, M. A. Zuniga-Silva // MayoClin. Proc. – 2007. – N 82 (9). – P. 1103-1116.
11. Prevalence of persistanta symptomatic proteinuria in HIV-infected out patients and lack of correlation with viral load / S. T. Crowley, B. Cantwell, A. Abu-Alfa, M. O. Rigsby // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – N 1(4). – P. 655-667.

Надійшла до редакції 29.01.2018

Прийнята до друку 24.03.201