



V.I. Petrenko¹, O.V. Stopolyansky¹, Ya.V. Bondarenko¹, I.O. Galan¹,
V.I. Potaychuk¹, V.V. Kravchenko², S.V. Kartashova², L.V. Stopolyanska²

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Kyiv Regional Tuberculosis Center, Boyarka, Ukraine

Risk factors for lethal outcome in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome with tuberculous lesions of the central nervous system

Objective – to study the relation of death in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) and central nervous system (CNS) tuberculosis with the following factors: 1) baseline CD4⁺ T-lymphocyte count, cells/ μ L, at the beginning of treatment; 2) the level of viral load at the beginning of treatment; 3) resistance to antimycobacterial drugs (R, HR, HR + others) or its absence at the beginning of treatment; 4) age of patients; 5) gender of patients.

Materials and methods. 55 cases of neurological TB-IRIS were analyzed. These patients were treated and observed during the 1 year in anti-tuberculosis facilities in Kyiv and Kyiv region in 2017–2019. All patients received ART in accordance with the HIV treatment protocols adopted in Ukraine. Treatment of tuberculosis was carried out taking into account the susceptibility of the pathogen to antimycobacterial therapy according to the standard of tuberculosis treatment adopted in Ukraine. The logistic regression model construction method was used to analyze. A multifactor model for predicting the risk of death in neurological TB-IRIS was built.

Results and discussion. After calculations, two factor signs were identified, associated with the risk of death: the baseline level of CD4⁺ lymphocytes in 1 μ l of blood at the beginning of treatment and the level of viral load (copies of HIV RNA in 1 μ l) at the beginning of treatment.

Conclusions. It was found that the risk of death in TB-IRIS with tuberculous lesions of the CNS is significantly associated ($p < 0.05$) with the following factors: 1) the level of CD4⁺ lymphocytes in 1 μ l at the beginning of treatment; 2) the level of viral load at the beginning of treatment (copies of HIV RNA in 1 μ l).

Key words

Tuberculosis, HIV, neurological syndrome of immune system recovery, antiretroviral therapy.

Human immunodeficiency virus infection is widespread in Ukraine. 341 000 HIV/AIDS patients are registered in our country for 2020. The incidence of HIV is 20–22 per 100 000 population [1]. The number of patients eligible for antiretroviral therapy (ART) is increasing. As of March 2021, 123 025 patients are receiving ART in Ukraine [1].

Due to the predominantly late diagnosis of HIV infection in our country, ART therapy is prescribed

to such patients who already have a significant immunodeficiency and manifestations of opportunistic infections, primarily tuberculosis.

Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) is an enhanced inflammatory immune response to antigens of *Mycobacterium tuberculosis* as a result of the restoration of the immune system in HIV-infected patients within 6 months of antiretroviral therapy (ART) [9]. According to the literature data, tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) occurs in 8–43 % of HIV patients who are prescribed ART [6, 7].

Neurological TB-IRIS occurs in a significant number (12 %) of patients with TB-IRIS. Tuber-

© Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2021

© В.І. Петренко, О.В. Стополянський, Я.В. Бондаренко,
І.О. Галан, В.І. Потайчук, В.В. Кравченко, С.В. Карташова,
Л.В. Стополянська, 2021

culosis of the central nervous system significantly worsens the course and prognosis of IRIS in HIV-infected patients [2].

The main manifestations of neurological TB-IRIS are: meningitis, intracranial tuberculomas, brain abscesses, spinal epidural abscesses, radiculomyelitis [8].

Mortality due to neurological TB-IRIS remains high and is up to 75 % [5, 6].

Objective — to analyze the risk factors for death in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome with neurological manifestations.

The relations between the risk of death and the following factors was studied: 1) baseline CD4⁺T-lymphocyte count, cells/ μ L, at the beginning of treatment; 2) the level of viral load at the beginning of treatment; 3) resistance to antimycobacterial drugs (R, HR, HR + others) or its absence at the beginning of treatment; 4) age of patients; 5) gender of patients.

Materials and methods

We analyzed 55 cases of confirmed tuberculosis of the central nervous system in HIV-infected patients, who have recently (up to 6 months) started ART and have been diagnosed with immune reconstitution syndrome.

These patients were treated and observed during the 1 year in anti-tuberculosis facilities in Kyiv and Kyiv region in 2017–2019.

All patients received ART in accordance with the HIV treatment protocols adopted in our country [4].

Treatment of tuberculosis was carried out taking into account the susceptibility of the pathogen to antimycobacterial therapy according to the standard of tuberculosis treatment [3].

The positive result of treatment was taken into account, in cases when there was a positive clinical and radiological dynamics, acute neurological symptoms disappeared during the following up period — 1 year, or there was a stabilization of the tuberculous process during the one-year following up period.

The result of treatment was considered negative when the lethal case (death of the patient) according to sectional data was caused by CNS tuberculosis and occurred during the following up period — 1 year.

We excluded from the study such cases when the death of patients was associated with other causes, either it was impossible to establish the cause of death of the patient, or the patient dropped out before the end of the following up period.

A positive outcome of treatment was observed in 24 patients (43.6 %), a negative outcome (death within 1 year) — in 31 patients (56.4 %).

The logistic regression model construction method was used to analyze the risk factors of lethal outcome in patients with tuberculous lesions of the nervous system in tuberculosis-associated immune system recovery syndrome (TB-IRIS). A multifactor model for predicting the risk of death in neurological TB-IRIS was built.

Statistical processing of the obtained data was carried out using free software — the EZR package (version 1.36; <https://www.jichi.ac.jp/>) [2].

The study was carried out as part of the applied research work 0121U107800 «Predicting the development of the incidence of tuberculosis in Ukraine in connection with the COVID-19 pandemic», funded by the Ministry of Health of Ukraine.

Results and discussion

A multivariate mathematical model of linear logistic regression in order to identify the dependence of the risk of death in neurological TV-IRIS was evaluated and analyzed, built on five factor signs: 1) baseline CD4 T-lymphocyte count, cells/ μ L, at the beginning of treatment; 2) the level of viral load at the beginning of treatment; 3) resistance to antimycobacterial drugs (R, HR, HR + others) or its absence at the beginning of treatment; 4) age of patients; 5) gender of patients.

The analysis was carried out on the results of examination of 55 patients.

The dependence of the risk of death on the indicated factor signs was revealed when building a five-factor model, the area under the ROC-curve is statistically significant ($p < 0.05$) exceeds 0.5, which is evidence of the adequacy of the built model: (Fig. 1).

Table 1 shows the results of evaluating the coefficients of the model.

The stepwise exclusion/inclusion of variables (Stepwise) method and Bayesian information criterion (BIC) were used to select the minimum set of factor attributes associated with the original variable. After calculations, two factor signs associated with the risk of death were identified: 1) CD4⁺ (baseline CD4 T-lymphocyte count, cells/ μ L, at the beginning of treatment); 2) RNK HIV (the level of viral load at the beginning of treatment (copies of HIV RNA in 1 μ l).

On the basis of the selected factor signs, a logistic predicting model was built (Area under the curve 0.96, 95 % CI 0.914–1.0), statistically significantly ($p < 0.05$) exceeds 0.5, which indicates the adequacy of the built model (Fig. 2). When comparing the predictive characteristics of a two-factor model with the quality of a model built on five variables, no deterioration was found.

Table 2 shows the results of evaluating the coefficients of the two-factor model.

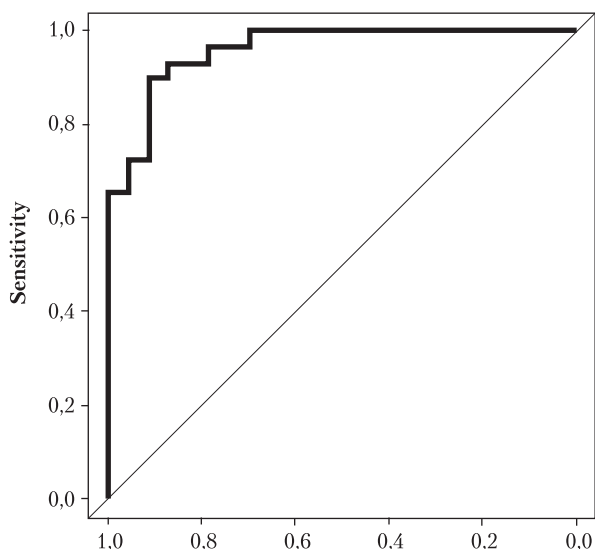


Fig. 1. ROC-curve of a five-factor logistic model for predicting the risk of death in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) with CNS lesions

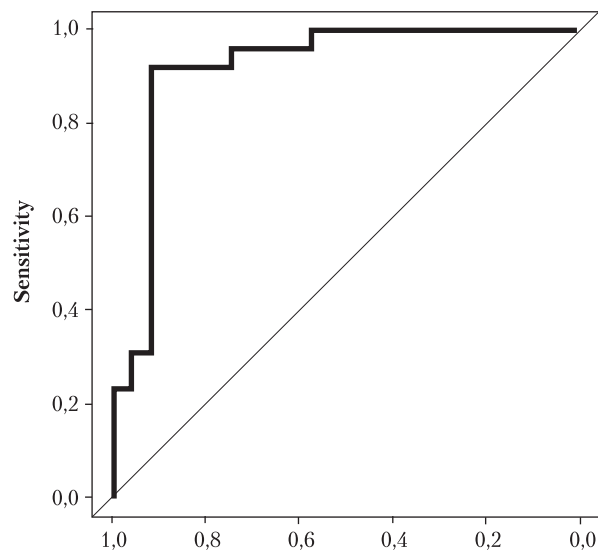


Fig. 2. The ROC-curve of a two-factor logistic model for predicting the risk of death in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) with tuberculous lesions of the central nervous system

Table 1. Coefficients of the five-factor logistic model for predicting the risk of death in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) with tuberculous lesions of the central nervous system

Indicator	Model coefficient value, $b \pm mb$	The level of significance of the difference between the coefficient from 0, p
Age	-0.19 ± 0.11	0.1
Gender	0.89 ± 1.14	0.1
Resist	1.25 ± 1.27	0.33
CD4 ⁺	-0.02 ± 0.009	0.01*
RNK HIV	0.000007 ± 0.000003	0.039*

Note. * The difference of the model parameter from 0 is statistically significant, $p < 0.05$.

Table 2. Coefficients of the two-factor logistic model of predicting the risk of death in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) with tuberculous lesions of the CNS

Indicator	Model coefficient value, $b \pm mb$	The level of significance of the difference between the coefficient from 0, p
CD4 ⁺	-0.017 ± 0.007	0.019*
RNK HIV	0.000007 ± 0.000008	0.01*

Note. * The difference of the model parameter from 0 is statistically significant, $p < 0.05$.

Conclusions

Thus, it was found that the risk of death in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) with tuberculous lesions of the CNS is associated ($p < 0.05$) with the level of CD4⁺ lymphocytes in 1 μ l and the level of

viral load at the beginning of treatment. It was found that the risk of death is higher in patients with a high baseline viral load and a low level of CD4⁺ lymphocytes in 1 μ l of blood. According to our data, the existing resistance to antimycobacterial drugs does not significantly affect the risk of death with TB-IRIS.

There is no conflict of interest. Authors' participation: concept and design of the study – V.I. Petrenko, O.V. Stopolyansky; collection of material – V.V. Kravchenko, S.V. Kartashova, L.V. Stopolyanska; processing the material, writing the text – O.V. Stopolyansky, Ya.V. Bondarenko, I.O. Galan; editing – V.I. Petrenko, O.V. Stopolyansky, V.I. Potaychuk, Ya.V. Bondarenko.

References

1. ВІЛ-інфекція в Україні // Інформаційний бюлетень.— К.: Центр громадського здоров'я МОЗ України.— 2020.— № 51.— 109 с. <https://phc.org.ua/>
2. Гур'янов В.Г., Лях Ю.Є., Парій В.Д. та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics): навчальний посібник.— К.: Вістка, 2018.— 208 с.
3. Наказ МОЗ України № 530 від 25.02.2020 р. «Про затвердження стандартів охорони здоров'я при туберкульозі» <https://moz.gov.ua/>
4. Наказ МОЗ України № 1292 від 05.07.2019 р. «Про затвердження нового Клінічного протоколу із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» <https://moz.gov.ua/>
5. Bovijn L., Solomons R., Marais S. Neurological TB in HIV // Sereti I., Bisson G.P., Meintjes G. (eds). HIV and Tuberculosis.— Springer, Cham, 2019. doi: 10.1007/978-3-030-29108-2_13.
6. Lanzafame M., Vento S. Tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome // J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.— 2016.— Vol. 3.— P. 6—9. doi: 10.1016/j.jctube.2016.03.002.
7. Müller M., Wandel S., Colebunders R. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and metaanalysis // Lancet Infect. Dis.— 2010.— Vol. 10.— P. 251—261. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70026-8.
8. Pepper D.J., Marais S., Maartens G. et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series // Clin. Infect. Dis.— 2009.— Vol. 48.— P. 96—107. doi: 10.1086/598988.
9. Sereti I., Bisson G.P., Meintjes G. The Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (TB-IRIS) // HIV and Tuberculosis.— Springer, Cham.— 2019. doi: 10.1007/978-3-030-29108-2_6.

В.І. Петренко¹, О.В. Стополянський¹, Я.В. Бондаренко¹, І.О. Галан¹, В.І. Потайчук¹, В.В. Кравченко², С.В. Карташова², Л.В. Стополянська²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

²КНП КОР «Київський обласний фтизіатричний центр», Боярка

Фактори ризику летального наслідку при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням центральної нервової системи

Мета роботи — вивчити зв'язок ризику летального випадку при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи (ТБ-СВІС) з туберкульозним ураженням центральної нервової системи (ЦНС) з такими факторами: 1) вихідний рівень CD4⁺-лімфоцитів в 1 мкл крові на початку лікування; 2) рівень вірусного навантаження на початку лікування; 3) резистентність до антимікобактеріальних препаратів (R, HR, HR + інші) або її відсутність на початку лікування; 4) вік пацієнтів; 5) стать пацієнтів.

Матеріали та методи. Проаналізовано 55 випадків неврологічного ТБ-СВІС. Хворі проходили лікування і спостерігалися впродовж одного року у протитуберкульозних закладах м. Києва і Київської області з 2017 до 2019 р. Усі хворі отримували антиретровірусну терапію згідно з прийнятими в Україні протоколами лікування ВІЛ-інфекції. Лікування туберкульозу проводилось з урахуванням чутливості збудника до антимікобактеріальної терапії згідно зі стандартом лікування туберкульозу, прийнятим в Україні.

Для аналізу використано метод побудови моделей логістичної регресії. Було побудовано багатфакторну модель прогнозування ризику летального наслідку при неврологічному ТБ-СВІС.

Результати та обговорення. Після розрахунків визначено дві факторні ознаки, пов'язані з ризиком летального випадку: це вихідний рівень CD4⁺-лімфоцитів в 1 мкл крові на початку лікування та рівень вірусного навантаження (копій РНК ВІЛ на 1 мкл) на початку лікування.

Висновки. Встановлено, що ризик летального випадку при ТБ-СВІС з туберкульозним ураженням ЦНС достовірно пов'язаний ($p < 0,05$) з такими факторами: 1) рівень CD4⁺-лімфоцитів в 1 мкл на початку лікування; 2) рівень вірусного навантаження на початку лікування (копій РНК ВІЛ на 1 мкл).

Ключові слова: туберкульоз, ВІЛ, неврологічний синдром відновлення імунної системи, антиретровірусна терапія.

В.И. Петренко¹, А.В. Стополянський¹, Я.В. Бондаренко¹, И.О. Галан¹, В.І. Потайчук¹, В.В. Кравченко², С.В. Карташова², Л.В. Стополянська²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

²КНП КОС «Киевский областной противотуберкулезный центр», Боярка

Факторы риска летального исхода при туберкулез-ассоциированном синдроме восстановления иммунной системы с туберкулезным поражением центральной нервной системы

Цель работы — изучить связь риска летального исхода при туберкулез-ассоциированном синдроме восстановления иммунной системы (ТБ-СВИС) с туберкулезным поражением центральной нервной системы (ЦНС) с такими факторами: 1) исходный уровень CD4⁺-лимфоцитов в 1 мкл крови в начале лечения; 2) уровень вирусной нагрузки в начале лечения; 3) резистентность к антимикобактериальным препаратам (R, HR, HR + другие) или ее отсутствие в начале лечения; 4) возраст пациентов; 5) пол пациентов.

Материалы и методы. Проанализированы 55 случаев неврологического ТБ-СВИС. Больные проходили лечение и наблюдались в течение одного года в противотуберкулезных учреждениях г. Киева и Киевской области с 2017 по 2019 г. Все больные получали антиретровирусную терапию согласно принятых в Украине протоколов лечения ВИЧ-инфекции. Лечение туберкулеза проводилось с учетом чувствительности возбудителя к антимикобактериальной терапии согласно стандарту лечения туберкулеза, принятого в Украине.

Для анализа был использован метод построения моделей логистической регрессии. Была построена многофакторная модель прогнозирования риска летального исхода при неврологическом ТБ-СВИС.

Результаты и обсуждение. После расчетов были определены два фактора, связанные с риском летального исхода: исходный уровень CD4⁺-лимфоцитов в 1 мкл крови в начале лечения и уровень вирусной нагрузки (копий РНК ВИЧ в 1 мкл) в начале лечения.

Выводы. Установлено, что риск летального исхода при ТБ-СВИС с туберкулезным поражением ЦНС достоверно связан ($p < 0,05$) со следующими факторами: 1) уровень CD4⁺-лимфоцитов в 1 мкл в начале лечения; 2) уровень вирусной нагрузки в начале лечения (копий РНК ВИЧ в 1 мкл).

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ, неврологический синдром восстановления иммунной системы, антиретровирусная терапия.

Контактна інформація:

Стополянський Олександр Вікторович, асистент кафедри фізйатрії та пульмонології
08150, м. Боярка, Київська обл., вул. Марка Шляхового, 23
E-mail: stopolyanskiy@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 11 травня 2021 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Petrenko V.I., Stopolyansky O.V., Bondarenko Ya.V., Galan I.O., Potaychuk V.I., Kravchenko V.V., Kartashova S.V., Stopolyanska L.V. Risk factors for lethal outcome in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome with tuberculous lesions of the central nervous system // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2021. – № 2. – С. 15–19. doi: 10.30978/TB-2021-2-15.
- Petrenko V.I., Stopolyansky O.V., Bondarenko Ya.V., Galan I.O., Potaychuk V.I., Kravchenko V.V., Kartashova S.V., Stopolyanska L.V. Risk factors for lethal outcome in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome with tuberculous lesions of the central nervous system. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2021;2:15-19. doi:10.30978/TB-2021-2-15.