

АРУТЮНОВА ДАРЬЯ ДМИТРИЕВНА

**Особенности дифференциальной и лабораторной диагностики
туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии вторичных
заболеваний**

14.01.09 - Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА – 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Умбетова Карина Туракбаевна

Научный консультант:

доктор физико-математ. наук, доцент

Герасимов Андрей Николаевич

Официальные оппоненты:

Гаджикулиева Мадина Маратовна - доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра инфекционных болезней, профессор кафедры.

Кравченко Алексей Викторович - доктор медицинских наук, профессор, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», специализированный научно-исследовательский отдел эпидемиологии и профилактики СПИД, ведущий научный сотрудник.

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России

Защита состоится «10» ноября 2020г. в 12.00 часов на заседании Диссертационного совета ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, 37/1 и на сайте: <http://sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2020г.

Учёный секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

Одной из актуальных проблем здравоохранения в мире является непрекращающийся рост числа больных ВИЧ-инфекцией (Покровский В.В., 2018; UNAIDS, 2018). По данным Росстата в России к 31 октября 2019 г. от ВИЧ-инфекции умерли 24,7% от числа всех зарегистрированных инфицированных ВИЧ россиян. В 2018 г. ВИЧ-инфекция составила более половины всех летальных исходов при инфекционных заболеваниях (59,5% - 20597 человек). Ведущей причиной летальных исходов среди ВИЧ-положительных лиц остается туберкулез (ТБ) (UNAIDS, 2018; Роспотребнадзор, 2019).

У лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), при значительном снижении иммунитета меняется тип воспалительной реакции, в связи с этим туберкулезный процесс утрачивает свою специфичность (Пантелеев А.М., 2010, Зимина В. Н., 2012): ТБ приобретает клиническую картину неспецифической бактериальной инфекции, характерный для ТБ сиалогический симптомкомплекс приобретает атипичный характер или может не выявляться. По мере прогрессирования иммунодефицита ТБ сопровождают СПИД-индикаторные и другие вторичные заболевания, определяющие клиническую картину и еще более затрудняющие диагностику ТБ в данной группе больных (Зимина В.Н., 2014; Покровский В.В. и соавт., 2013; Мордык А.В. и соавт., 2014; Ермак Т.Н. и соавт., 2010; Мишин В.Ю., 2010; Бабаева И.Ю. и соавт., 2007; Oni T. et al., 2011; Mathur M. et al., 2017).

Несмотря на расширение возможностей лучевой диагностики, молекулярной радиологии, существующие алгоритмы диагностического поиска ТБ у больных на разных стадиях ВИЧ-инфекции во многих странах, в том числе и в РФ, недостаточно информативны. Рост новых случаев сочетанной инфекции ВИЧ/ТБ обуславливает необходимость пересмотра диагностических подходов, их усовершенствование для повышения

эффективности обследования и ведения ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от стадии и показателей иммунного статуса.

Степень разработанности проблемы.

У лиц с ВИЧ-инфекцией не определены четкие диагностические критерии активной туберкулёзной инфекции, что приводит к затруднению своевременного выявления ТБ у данной группы больных. Темой диссертационного исследования явилась разработка диагностически значимых клинических и лабораторно-инструментальных критериев туберкулёзной инфекции для совершенствования диагностики ТБ у лиц, живущих с ВИЧ.

Цель исследования: выявление диагностически значимых критериев для унификации и совершенствования диагностики ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии вторичных заболеваний на основе комплексной статистической обработки клинических дифференциально-диагностических и лабораторно-инструментальных данных.

Задачи исследования:

1. Оценить диагностическую значимость основных лабораторных и инструментальных методов диагностики туберкулеза различной локализации у больных ВИЧ-инфекцией.
2. Разработать оптимальный алгоритм ранней диагностики туберкулеза и прогноза вероятности исхода у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.
3. Оценить состояние и динамику инфекционного процесса у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний методом корреляционной адаптометрии.
4. Оценить развитие туберкулезного процесса по градиенту интенсивности окрашивания гистологических изображений (фотографии макро- и микропрепаратов) у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

5. Оценить потенциальную эффективность компьютерного анализа изображений, который поможет распознать характерные изменения для каждой нозологии.

Научная новизна исследования:

В рамках исследования впервые на основе комплексной статистической обработки проведен сравнительный анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных диагностики туберкулеза и дана оценка эффективности комплексного обследования больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с поражением органов дыхания.

Теоретическая и практическая значимость исследования:

Проведена оценка потенциальной эффективности компьютерного анализа изображений макро- и микропрепаратов секционного материала ткани легкого и кишечника для возможности распознавания характерных изменений при разных нозологиях для повышения эффективности и унификации работы врача-патоморфолога, а также для исключения субъективизма при оценке гистологических препаратов.

Разработан алгоритм прогноза возможного исхода у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с использованием метода компьютерного анализа.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Поражение туберкулезом легких и других органов и систем у ВИЧ-инфицированных пациентов не имеет значимых клинико-диагностических проявлений.

2. Данные рентгенографии у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний в сочетании с туберкулезом не являются абсолютным диагностическим критерием для постановки диагноза.

3. Компьютерная томография наиболее информативный и клинически значимый метод обследования у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с поражением органов дыхания.

4. У больных ВИЧ-инфекцией мультикомплексное инструментально-лабораторное обследование позволяет диагностировать туберкулез различной локализации на начальной стадии развития.

5. Возможности и перспективы внедрения компьютерных методик для оптимизации диагностики и лечебной тактики у больных ВИЧ-инфекцией.

Степень достоверности и апробация результатов.

Степень достоверности результатов, полученных при проведении исследования, подтверждается достаточным и репрезентативным объёмом выборки выполненных исследований, подтверждена адекватными методами статистической обработки данных. Методы математической обработки полученных результатов соответствуют поставленным задачам.

Материалы диссертационной работы были доложены на XV научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (октябрь 2017г., г. Москва); X (февраль 2018, г. Москва), XI (апрель 2019, г. Москва) Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием; научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы фундаментальной и прикладной морфологии человека и животных», посвященная 80-летию академика АМН РК Т.Ж. Умбетова (31 мая 2018 г., г. Актобе, Республика Казахстан); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» НАСКИ, в рамках мероприятий, посвященных 260-летию Сеченовского Университета (18-19 октября 2018 г., г. Москва); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» НАСКИ (24-25 октября 2019 г., г. Москва).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры инфекционных болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный

медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 23 декабря 2019 года, протокол заседания кафедры № 4-а.

Личный вклад автора.

На основании проведенного анализа отечественной и зарубежной литературы автором сформулированы цель, задачи, выбраны оптимальные методы настоящего исследования. Набор и анализ историй болезни пациентов, анализ данных клинико-лабораторных исследований, формирование общей базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, представление их в виде таблиц, рисунков, диаграмм, формулировка выводов и практических рекомендаций, написание публикаций и диссертационной работы выполнены лично автором. Вклад автора является определяющим в обсуждении результатов исследования и их внедрении в практику.

Внедрение результатов работы в практику.

Результаты исследования и разработанные алгоритмы компьютерных методик внедрены в работу профильных по ВИЧ-инфекции отделений ИКБ №2 г. Москвы, а также используются в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.09 – Инфекционные болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 1,2,3,4 «Инфекционные болезни».

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ (4 оригинальные и 1 обзорная), 1 статья

опубликована в научном издании, индексируемом в базе данных Scopus, в которых полностью отражены результаты диссертационного исследования.

Объем и структура и диссертации.

Диссертационная работа изложена на 198 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав с изложением материалов и методов исследования, результатов работы и их обсуждения, практических рекомендаций, приложения. Диссертация содержит 25 рисунков, 63 таблицы, а также 4 клинических примера. В работе использованы 260 источников литературы, из них 76 отечественных и 184 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Дизайн исследования - ретроспективная работа с архивным материалом. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, протокол N 07-17 от 13.09.17 г., на основании требований Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» от июня 1964 г. с учётом критериев включения и исключения.

Исследование проводилось на кафедре инфекционных болезней Института клинической медицины им.Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) с 2017 по 2019 г.г. на базе ГБУЗ ИКБ №2 ДЗ г. Москвы.

Проанализированы истории болезни 113 пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний (классификация Покровского В.И. с соавт., 2006) с преимущественным поражением органов дыхания: 4А – 1 больной, 4Б – 28 и 4В – 84 больных, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ ИКБ №2 ДЗ г. Москвы в период с 2013 по 2016 гг. В исследование вошли 37 женщин и 76 мужчин. Средний возраст пациентов составил $36,61 \pm 0,59$ (с колебаниями от 24 до 57 лет).

При обследовании пациентов применялись общемедицинские и специальные виды исследований согласно принятым стандартам обследования и лечения больных ВИЧ-инфекцией [Стандарт медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (при оказании специализированной помощи): утверждён приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 9 июля 2007 г. № 475].

При анализе данных 113 больных основную группу составили пациенты с туберкулезом – 87 (77%) больных. У 26 ВИЧ-инфицированных больных с лихорадкой и подозрением на ТБ диагноз не подтвердился.

Распределение пациентов по диагнозам представлено на рисунке 1.

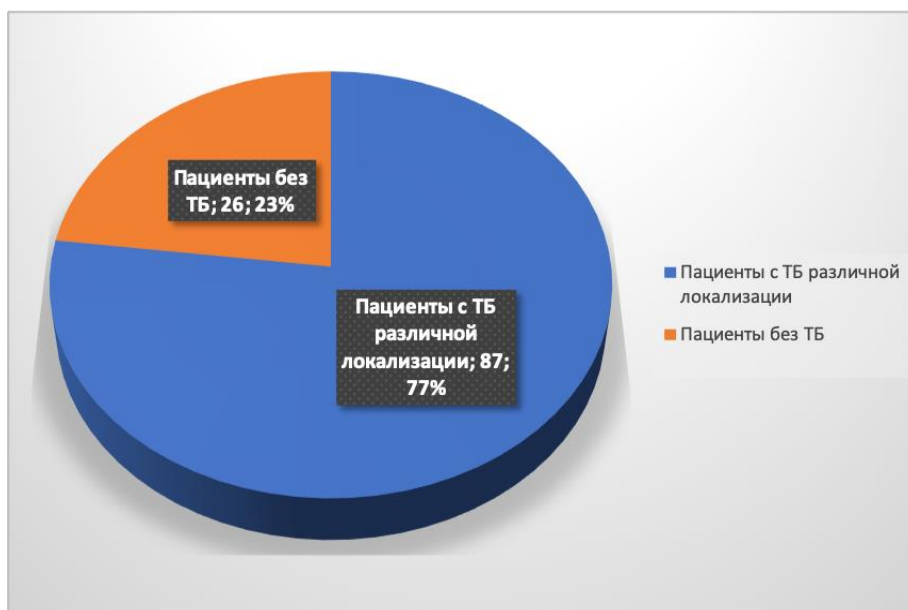


Рисунок 1. Распределение пациентов по диагнозам

Для детального анализа и выявления значения комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования, больные ВИЧ-инфекцией были разделены на 5 групп.

Основным принципом распределения больных по группам послужил различный характер поражения органов дыхания:

- в первую группу были включены больные с ТБ органов дыхания и с ТБ других органов - 74 (66%);

- во 2-ю группу вошли пациенты с пневмонией различной этиологии без туберкулёза - 22 (19%);

- 3 группа состояла из 7 (6%) пациентов с микст-инфекцией - ТБ органов дыхания (ОД) и пневмонией различной этиологии;

- 4 группу составили пациенты без патологии легких - 7 (6%);

- 5 группа включала 3 (3%) пациента, имевших в анамнезе ТБ различной локализации, в том числе органов дыхания, без признаков активности на момент обследования. По возрасту и полу группы пациентов были сопоставимы.

Распределение пациентов по группам сравнения представлено на рисунке 2.



Рисунок 2. Распределение пациентов по группам сравнения

Статистическая обработка результатов. Для решения поставленных в работе задач проводили статистический анализ данных с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Анализ клинических данных проводился методами статистической обработки с использованием программного обеспечения для ПК – Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 23.

Для оценки особенностей течения туберкулеза также использовали кластерный анализ (вариант «к-средних» для нормализованных рангов).

Для оценки степени изменения тяжести состояния пациентов в ходе лечения использовали метод корреляционной адаптометрии.

Впервые применили компьютерный анализ изображений программой gradient, предложенной д.ф.-м.н А.Н.Герасимовым, дистрибутив которой находится на сайте <http://1mgmu.com/nau/spisokizo.html> для оценки возможности использования микро- и макропрепаратов тканей и органов больных ВИЧ-инфекцией.

Прогнозирование индивидуальной вероятности возможных исходов и осложнений проводили при помощи метода линейной регрессии, модифицированному д.ф.- м.н. Герасимовым А.Н. для данного клинического исследования и переведенному в компьютерную методику. Точность прогнозирования оценивали при помощи ROC-кривой.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Рентгенография ОГК проведена 111 пациентам (98,2%) и только у 35 (32,1%) из них выявлены специфические изменения характерные для ТБ на рентгенограмме. Двум больным рентгенография ОГК не была проведена, поскольку в ранние сроки госпитализации развился летальный исход.

При проведении КТ у 51 больного (45,1%) только у 31 (60,8%) из них заподозрен ТБ; при исследовании БАЛ методом ПЦР у 48 (42,5%) больных у 12 (26,6%) из них выявлена ДНК МБТ. КУМ обнаружены в мокроте у 9 (10,7%) больных из 84, в моче – у 1 (1,8%) больного из 55 обследованных и у 3 (4,6%) из 65 обследованных обнаружены в кале; из 27 спунктированных больных у 1 (3,7%) в ликворе обнаружена ДНК МБТ методом ПЦР. Восьми пациентам диагноз поставлен на основании патоморфологического исследования биопсийного материала лимфатических узлов.

Среди лабораторно-инструментальных методов обследования наибольшее преимущество при постановке диагноза отводится методу КТ, но учитывая неспецифический характер течения туберкулезного процесса у больных ВИЧ-инфекцией, необходимо дополнять его комплексным

обследованием с применением бактериологического и генетического методов [Приказ «Об организации профилактики, выявления, диагностики и лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы» от 27 ноября 2015 г. № 1009].

У обследованных больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний преобладали жалобы на слабость, озноб, фебрильную лихорадку, снижение массы тела. В сравниваемых группах у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний различия по жалобам и физикальным данным были статистически недостоверны, кроме степени ДН ($p=0,005$) и нарушения сна ($p=0,014$). Дыхательная недостаточность выявлялась у 40,91% больных 2-й группы, у 28,57% больных 3-й группы и у 9,46% больных 1-й группы. На нарушение сна жаловались 28,57% больных 3-й группы, 18,18% пациентов 2-й группы и 10,81% больных 1-й группы.

Среди оппортунистических инфекций у больных с ВИЧ на стадии вторичных заболеваний во всех 5 сравниваемых группах наиболее часто диагностировали орофарингеальный кандидоз (до 100%) и цитомегаловирусную инфекцию (до 100%).

Больные 2, 3 и 4 групп имели глубокий иммунодефицит (уровень $CD4^+$ -лимфоцитов ниже 100кл/мкл), причем самый низкий уровень $CD4^+$ -лимфоцитов определяли у больных 2-й группы ($44,68 \pm 16,10$ кл/мкл). У больных 5-й группы уровень $CD4^+$ лимфоцитов ($353,0 \pm 162,58$ кл/мкл) был достоверно выше, чем у больных 2, 3 и 4-й групп, что не противоречит общепринятым данным о развитии туберкулеза при уровне $CD4^+$ лимфоцитов от 350 кл/мкл у больных ВИЧ-инфекцией.

У больных во всех 5 сравниваемых группах определялась высокая вирусная нагрузка РНК ВИЧ (копий/мл), причем наиболее высокая ВН РНК ВИЧ была у больных 4-ой ($1862145,29 \pm 756493,26$ копий/мл) и 3-й ($1291970,50 \pm 703042,61$ копий/мл) групп, что соответствует патогенетическим механизмам - оппортунистические инфекции, такие как ПЦП и ЦМВИ

активизируются на фоне глубокого иммунодефицита и роста ВН РНК ВИЧ в результате отсутствия АРТ.

На основании данных рентгенографии ОГК диагноз наиболее часто устанавливался у больных 3-ей (28,57%) и 1-ой (27,03%) групп.

При помощи КТ наиболее часто изменения в легких выявлялись среди больных 1-ой и 5-ой групп, у 35,14% и у 33,33% больных соответственно ($p=0,001$). Суммируя эти данные можно сделать вывод, что при широком применении метода рентгенографии ОГК, который входит в стандарт обследования больных ВИЧ-инфекцией, КТ ОГК является более информативной для диагностики как ТБ, так и других патологических процессов ОД у данной группы больных.

При проведении статистической обработки установлено, что наиболее часто изменения в органах дыхания выявлялись при комплексном инструментальном обследовании (рентгенография ОГК и КТ): у 100,00% ВИЧ-инфицированных больных 5-ой группы, 95,45% больных 2-ой группы, 91,89% больных 1-ой группы и у 50% больных 3-ей группы. Полученные данные статистического анализа демонстрируют информативность применения двух инструментальных методов обследования при сравнении с результатами одного метода обследования, что способствует верификации диагноза в течение первых дней госпитализации.

У пациентов 4-ой группы, в сравнении с больными других групп, диагноз наиболее часто подтверждался методом ПЦР и бактериоскопическим методом, 28,57% и 14,29% соответственно. Согласно полученным данным у больных ВИЧ-инфекцией с поражением ОД ПЦР-диагностика более информативна в сравнении с бактериоскопическим методом. Однако у ряда больных с положительным результатом бактериоскопического исследования получены отрицательные результаты ПЦР.

При совместном применении ПЦР-диагностики и инструментальных методов обследования диагноз подтверждали достоверно чаще у больных из 2-ой группы (72,73%), чем у больных в других группах сравнения ($p<0,001$).

В ходе исследования установлено, что одновременное использование бактериоскопии, ПЦР-диагностики и инструментальных методов обследования одинаково информативно у больных 3-ой (14,29%), 4-ой (14,29%) и 1-ой (13,51%) групп.

У 100% больных из 3-й группы выявлены признаки пневмонии на фоне туберкулезного процесса и диагностирован ТБ врачом-фтизиатром на основании данных комплексного обследования при отсутствии рентгенологических признаков. У 77,27% больных 2-ой группы были выявлены на рентгенограмме признаки пневмонии. Признаки специфического процесса (ТБ?) на рентгенограмме выявляли у больных 1-ой группы в 41,1% случаев ($p < 0,001$) и на снимках КТ - в 32,4%. Отсутствие данных за наличие специфического процесса на рентген-снимках не может являться достоверным признаком и не исключает диагноз ТБ у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

Факторы риска летального исхода рассчитывали с использованием многофакторных моделей вероятности летального исхода. Среди 113 больных ВИЧ-инфекцией 80,53% были выписаны или переведены в специализированную клинику. Летальный исход развился у 19,46% пациентов, причем 11,50% из них умерли в стационаре, 7,96% - умерли вне стационара после выписки.

Распределение больных по исходам пребывания в стационаре представлено на рисунке 3.

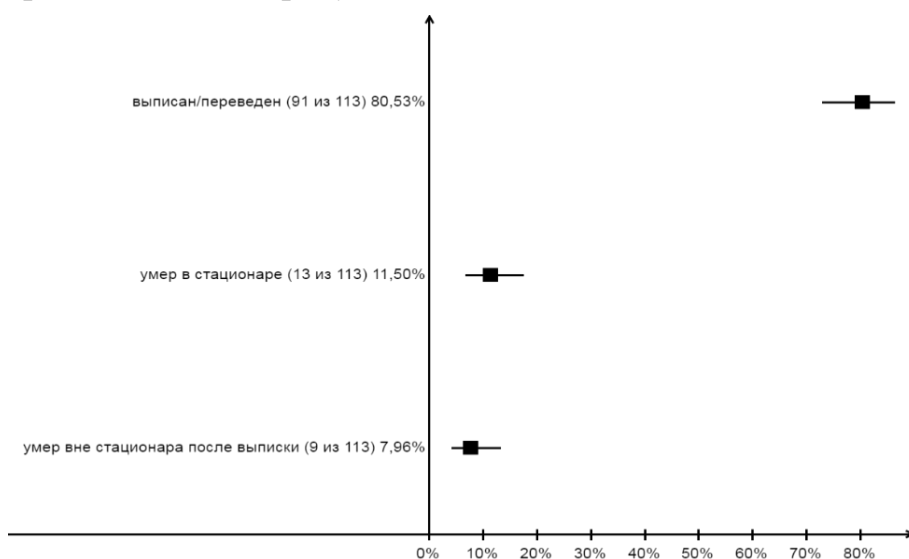


Рисунок 3. Распределение больных по исходам пребывания в стационаре

Анализируя результаты пребывания больных в стационаре, мы установили диагностически значимые факторы риска летального исхода с использованием многофакторных моделей вероятности. У исследуемых нами больных при госпитализации в стационар выявлено достоверно ускоренная СОЭ. Наиболее высокие показатели средней величины СОЭ - $77 \pm 1,99$ ($Me=60$) определялись в группе больных с заключением - «летальный исход в стационаре», поэтому можно предположить, что высокое значение средней величины СОЭ является неблагоприятным прогностическим фактором у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

Особый интерес представляют данные, полученные нами при анализе различий в клинических характеристиках пациентов с летальным исходом (22 человека) в сопоставлении с пациентами с исходом «выписан/переведен» (91 пациент).

Данные анамнеза и результаты исследований пациентов были разделены на группы. Для оценки характера и уровня связей показателей с группами сравнения и исходами пребывания больных в стационаре мы использовали кластерный анализ «К-средние». Для каждой группы переменных был проведен кластерный анализ с делением пациентов на 2 и 5 группы. Далее было рассчитано совместное распределение с делением по кластерам и исходам и по кластерам и группам сравнения.

Для каждой группы переменных были выделены следующие показатели: терапия и её характер, анамнез, сопутствующие заболевания и оппортунистические инфекции, клинические проявления и осложнения, количественные лабораторные показатели, количественные и качественные лабораторные показатели, иммунный статус, рентгенография ОГК, клинико-анамнестические данные.

Статистически достоверные связи кластеров в 5 группах сравнения установлены у следующих групп переменных: клинические проявления и осложнения, количественные лабораторные показатели, иммунный статус/вирусная нагрузка и результаты рентгенологического исследования ОГК.

Полученные данные демонстрируют, что у больных ВИЧ-инфекцией по мере прогрессирования иммунодефицита клиническая картина оппортунистических заболеваний теряет характерные клинико-

патогенетические особенности. При этом для больных ВИЧ-инфекцией рентгенография ОГК остается информативным методом обследования.

Для многих групп переменных связи между номером кластера и группой сравнения статистически достоверны и нет достоверных связей между группами переменных: сопутствующие заболевания и оппортунистические инфекции, клинические проявления и осложнения, что еще раз подтверждает высказанные ранее предположения об отсутствии патогномоничных признаков оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных больных (таблица 1).

Таблица 1

Совместное распределение групп сравнения и номера кластера с делением на 2 и 5 кластеров по разным группам переменных

Группа переменных	Число переменных	Число кластеров	df	хи-квадрат	p
Терапия и ее характер	4	2	4	19,949	0,001
		5	16	47,542	<0,001
Анамнез	8	2	4	13,097	0,011
		5	16	38,639	0,001
Сопутствующие заболевания и оппортунистические инфекции	27	2	4	1,073	0,899
		5	16	11,114	0,802
Клинические проявления и осложнения	59	2	4	1,073	0,899
		5	16	24,895	0,072
Количественные лабораторные показатели	25	2	4	1,599	0,809
		5	16	11,671	0,766
Количественные и качественные лабораторные показатели	62	2	4	24,884	<0,001
		5	16	44,499	<0,001
Иммунный статус и ВН	7	2	4	11,934	0,018
		5	16	27,94	0,032
Рентгенография ОГК	2	2	4	4,718	0,317
		5	16	0,34361	0,005
Клинико-anamнестические данные	27	2	4	1,073	0,899
		5	16	11,114	0,802

Принимая во внимание низкий уровень связей между летальным исходом и характеристиками больного, рассчитан прогноз летального исхода с учетом числа больных с летальным исходом - 19,46% от общего числа всех больных.

Для оценки вероятности летального исхода рассчитаны коэффициенты прогноза летального исхода по методу линейной регрессии, модифицированному д.ф.-м.н. Герасимовым А.Н. для данного клинического исследования и переведенного в компьютерную программу. При расчете коэффициентов прогноза летального исхода установлено, что чем выше уровень фибриногена на момент начала госпитализации, тем лучше прогноз выживаемости пациента, а высокий уровень других переменных повышает вероятность летального исхода, например, нарушение диуреза – анурия.

Модифицированный для данного клинического исследования расчет величины прогноза позволит автоматизировано спрогнозировать вероятность летального исхода (таблица 2) и соответственно скорректировать терапию для предупреждения развития возможного неблагоприятного исхода.

Таблица 2

Перевод величины прогноза в вероятность летального исхода

Величина прогноза	Летальный исход			летальность, %
	нет	да	Всего	
До 0,3	92	3	95	3,16%
0,3-0,7	5	4	9	44,44%
от 0,7	0	4	4	100,00%
	97	16	113	14,16%

Для оценки состояния и динамики течения инфекционного процесса у исследуемых больных проводилась корреляционная адаптометрия.

Нами получено отсутствие выраженной связи клинических проявлений и жалоб у больных, а также отсутствие выраженной связи показателей иммунного статуса и ВН у больных как с туберкулезом различной локализации, так и с другим этиологическим фактором поражения органов дыхания.

Используемые для корреляционной адаптометрии числовые показатели были распределены на три группы: общий анализ крови, показатели гемостаза и показатели биохимического анализа крови. Компактное распределение перечисленных числовых показателей позволяло использовать методы параметрической статистики. Изученные показатели во всех группах имели слабые корреляционные связи (КС).

За время госпитализации уровень КС практически не снизился, это говорит о том, что за время пребывания в стационаре существенного улучшения в состоянии больных не произошло, что соответствует и динамике клинических проявлений.

У больных 4В стадии КС по клинико-лабораторным показателям сильнее, чем у больных со стадией 4АБ, а у больных с легочным ТБ КС сильнее, чем у больных без ТБ (рисунок 4).

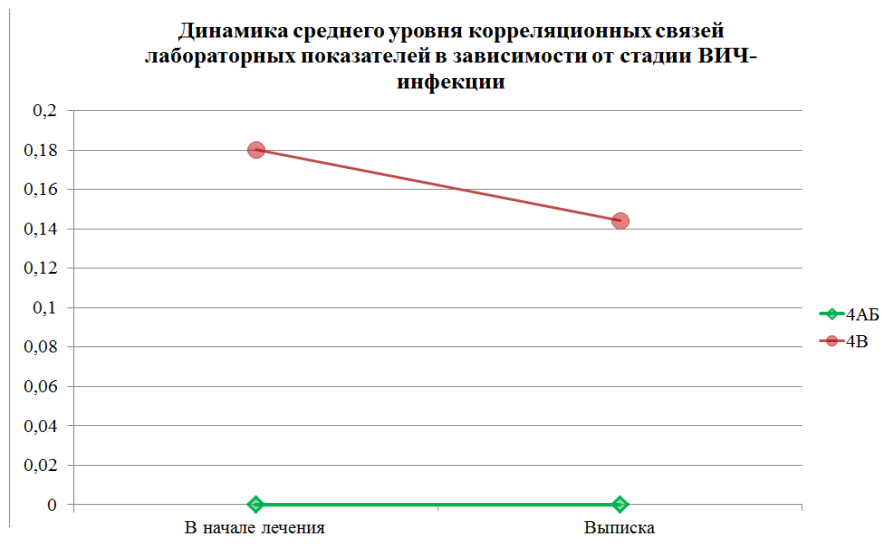


Рисунок 4. Средний уровень корреляционных связей лабораторных показателей в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции

Степень поражения ткани легких и кишечника у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний оценивали при помощи автоматизированной программы gradient, предложенной д.ф.-м.н. А.Н. Герасимовым (<http://1mgmu.com/nau/spisokizo.html>). Изображения макро- и микропрепаратов секционного материала ткани легкого и кишечника, взятые от 13 больных ВИЧ-инфекцией с преимущественным поражением органов дыхания (30 изображений - 8 макро- и 22 микропрепаратов), анализировали,

рассчитывая распределение по цвету точек изображения и скорость изменения цвета точек при изменении их положения (рисунок 5).

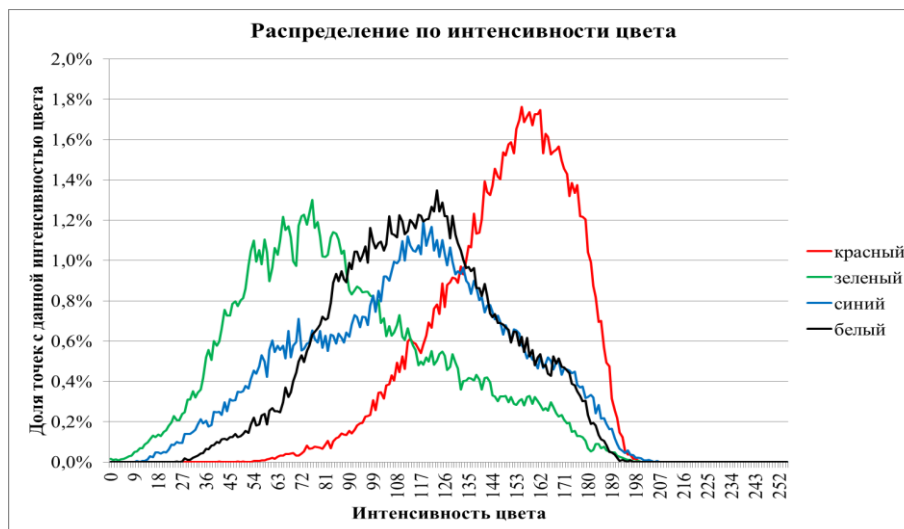


Рисунок 5. Распределение по интенсивности цветов точек

При использовании компьютерной программы gradient получены различия в исследованных характеристиках изображений, что позволяет использовать их в диагностике, искать статистически достоверные связи между изображениями и гистологическими изменениями, а также может служить основой прогноза течения заболевания.

Результаты проведенного нами анализа демонстрируют возможность разработки автоматизированной методики, которая на предварительном этапе обработки изображений поможет распознать характерные изменения в тканях органов для каждой нозологии, тем самым уменьшая объем работы врача-гистолога.

Таким образом, впервые на основе комплексной статистической обработки проведен сравнительный анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных диагностики туберкулеза и дана оценка эффективности комплексного обследования больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с поражением органов дыхания.

Проведена оценка потенциальной информативности компьютерного анализа изображений для возможности распознавания характерных изменений при разных нозологиях для повышения эффективности и

унификации работы врача-патоморфолога, а так же для исключения субъективизма при оценке гистологических препаратов.

Разработан алгоритм прогноза вероятности исхода у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с использованием метода компьютерного анализа.

Учитывая разработанные стандарты обследования больных с ВИЧ-инфекцией [Стандарт медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (при оказании специализированной помощи): утв. приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 9 июля 2007 г. № 475] и их успешное применение в США, странах Европы и России, возникает необходимость повышения образовательного уровня врачей всех специальностей и включение в программу аккредитации врачей вопросов клиники, диагностики ВИЧ-инфекции в условиях оказания первичной медицинской помощи как в поликлиническом, так и стационарном звене здравоохранения.

Полученные результаты свидетельствуют, что выявленные и унифицированные при комплексной статистической обработке клинические и лабораторные данные у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний не отличаются при легочных и внелегочных формах туберкулеза, а также при поражении органов дыхания различными этиологическими агентами. Для своевременного выявления туберкулезного процесса и оппортунистических заболеваний целесообразно проводить комплексное инструментально-лабораторное обследование больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что течение туберкулёза у ВИЧ инфицированных пациентов не имеет значимых клинико-диагностических отличий от поражения органов и систем другой этиологии.
2. У больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний в сочетании с туберкулезом на рентгенограмме выявляли признаки специфического

процесса (ТБ) только у 41,1% больных из 1-й группы ($p < 0,001$) и у 28,57% больных 3-й группы, что свидетельствует о недостаточной чувствительности и специфичности применения одного метода лучевой диагностики - рентгенографии.

3. При постановке диагноза у больных ВИЧ-инфекцией с поражением органов дыхания среди инструментальных методов обследования наиболее информативным методом является компьютерная томография.

4. Комплексное мультилабораторное обследование в сочетании с современными методами инструментальной диагностики позволяет заподозрить и диагностировать у больных ВИЧ-инфекцией туберкулез различной локализации на ранней стадии развития.

5. Применение компьютерных методик позволит оптимизировать и унифицировать диагностический процесс у больных ВИЧ-инфекцией и на его основе лечебную тактику.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний независимо от клинических проявлений, нарушений показателей уровня иммунного статуса, уровня вирусной нагрузки, этиологических факторов целесообразно проводить мультикомплексное инструментально-лабораторное обследование для своевременного выявления туберкулезного процесса и оппортунистических заболеваний.
2. Диагностику туберкулеза на ранней стадии, выяснение распространения и активности воспалительного процесса в легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний предпочтительно проводить методом компьютерной томографии в рамках комплексной лучевой диагностики.
3. Проведенная оценка потенциальной эффективности компьютерного анализа изображений для возможности распознавания характерных изменений при разных нозологиях позволит повысить эффективность и унифицировать работу врача-патоморфолога, а так же позволит исключить субъективизм при оценке гистологических препаратов.

4. Разработан алгоритм прогноза вероятности исхода у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с использованием метода компьютерного анализа, который поможет своевременно корректировать лечение и повысить его эффективность на ранних этапах.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Умбетова К.Т., Синиченкова К.Ю., **Арутюнова Д.Д.**, Дарвина О.В., Белая О.Ф., Свиридова М.Б., Каншина Н.Н., Убеева Е.А., Волчкова Е.В., Фролова О.П., Пак С.Г. Проблемы и перспективы диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // **Эпидемиология и инфекционные болезни.** - 2016. - Т.21. - №5. - С.274-279. (обзорная статья)

2. **Арутюнова Д.Д.**, Герасимов А.Н., Умбетова К.Т., Маринченко М.Н., Писчасов С.Г., Волчкова Е.В. Особенности диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов // Материалы XV научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства», г. Москва, 3-4 октября 2017г., здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д.36. - С.22-23.

3. **Арутюнова Д.Д.**, Умбетова К.Т., Герасимов А.Н., Свиридова М.Б., Дарвина О.В., Волчкова Е.В. Частота мезентериальных лимфаденопатий у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания. Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, г.Сочи, 1 – 4 ноября 2017.- С.15-16.

4. Умбетова К.Т., **Арутюнова Д.Д.** Проблемы диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных на стадии вторичных заболеваний // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы фундаментальной и прикладной морфологии человека и животных», посвященная 80-летию академика АМН РК Т.Ж. Умбетова (31 мая 2018 г., г. Актобе, Республика Казахстан).- С.119-121.

5. Арутюнова Д.Д., Герасимов А.Н., Умбетова К.Т., Малолетнева Н.В., Белая О.Ф., Алленов М.Н., Волчкова Е.В. Анализ особенностей течения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных на стадии вторичных заболеваний методами корреляционной адаптометрии // **Эпидемиология и инфекционные болезни**.-2018.-Т.23.-№2.-С.68-72.

6. Арутюнова Д.Д., Умбетова К.Т., Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Волчкова Е.В., Пак С. Трудности дифференциальной диагностики мезаденитов у больных ВИЧ-инфекцией // **Инфектология**. -2018.-Т.10, №3.-С.61-69.

7. Арутюнова Д.Д., Умбетова К.Т., Герасимов А.Н., Дарвина О.В., Волчкова Е.В. Особенности диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных на стадии вторичных заболеваний // Медицинский Альманах. -2018.-Т.4 (55).-С.95-97.

8. Арутюнова Д.Д., Герасимов А.Н., Умбетова К.Т., Бурдова Е.Ю., Тишкевич О.А., Дарвина О.В., Волчкова Е.В. Статистический анализ изображений макро- и микропрепаратов ткани легких и кишечника у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний // **РМЖ (Российский медицинский журнал)**.- 2019. - №9 (I). -С.38-42.

9. Арутюнова Д.Д., Герасимов А.Н., Алленов М.Н., Малолетнева Н.В., Шабалина О.Ю., Умбетова К.Т. Факторы риска развития летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией с поражением органов дыхания // **Эпидемиология и инфекционные болезни**. -2019.-Т.24.-№4.-С.172-177.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АРТ – антиретровирусная терапия
- БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
- ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВИЧ/ТБ-ВИЧ-ассоциированный туберкулез
- ВН – вирусная нагрузка
- ДН – дыхательная недостаточность
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИРИ – иммунорегуляторный индекс
- КС – корреляционные связи
- КТ – компьютерная томография
- КУМ – кислотоустойчивые микобактерии
- ЛЖВ- лица, живущие с ВИЧ
- МБТ – микобактерии туберкулеза
- ОГК – органы грудной клетки
- ОД - органы дыхания
- ПЦП – пневмоцистная пневмония
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РНК - рибонуклеиновая кислота
- РФ – Российская Федерация
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- ТБ - туберкулез
- ЦМВ – цитомегаловирус
- ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция