

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 616-002.5-06:616.98.578.828.6]-092.612.017.1.064]-08

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

ФГАОУ ВО «Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия

У больных ВИЧ-инфекцией ведущей причиной летальных исходов остается туберкулез. Цель исследования – оценить факторы риска развития летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезом с применением математических методов. Проведен ретроспективный анализ летальных случаев с применением методов статистической обработки и рассчитаны многофакторные модели вероятности летальности у 113 больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с поражением органов дыхания. При расчете коэффициентов прогноза летального исхода установлено, что чем выше уровень фибриногена на момент начала госпитализации, тем лучше прогноз у больного, а высокий уровень других показателей повышает вероятность летального исхода

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; туберкулез; прогноз летальности.

Для цитирования: 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; 24(4): 172-177. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-4-172-177>

Arutyunova D.D., Gerasimov A.N., Allenov M.N., Maloletneva N.V., Shabalina O.Yu., Umbetova K.T.

RISK FACTORS OF DEVELOPMENT OF LETAL OUTCOME WITH THE DEFEAT OF THE RESPIRATORY SYSTEM IN HIV-INFECTED PATIENTS

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Tuberculosis remains the leading cause of death in HIV patients. The purpose of our study is to assess risk factors of the fatal outcome development in HIV infection patients with tuberculosis using mathematical methods. A retrospective analysis of lethal cases was performed using statistical methods and multivariate models of the mortality probability in 113 HIV infection patients at the stage of secondary diseases with respiratory damage were calculated. While calculating the prognosis coefficients of the lethal outcome was established the higher the fibrinogen level at the moment of hospitalization is the better the patients' prognosis, and the high level of other indicators increases the probability of the lethal outcome.

Keywords: HIV infection, tuberculosis, mortality prognosis.

For citation: Arutyunova D.D., Gerasimov A.N., Allenov M.N., Maloletneva N.V., Shabalina O.Yu., Umbetova K.T. Risk factors of development of letal outcome with the defeat of the respiratory system in HIV-infected patient. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases, Russian Journal)*. 2019; 24(4): 172-177. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-4-172-177>

For correspondence: Daria D. Arutyunova, assistant of infection diseases department of I.M. Sechenov first Moscow State Medical university of the Ministry of Health of the Russian federation. E-mail: dashulka_555@mail.ru

Information about authors:

Arutyunova D.D., <http://orcid.org/0000-0003-0058-7748>
Gerasimov A.N., <http://orcid.org/0000-0003-4549-7172>
Allenov M.N., <https://orcid.org/0000-0002-2848-0726>
Maloletneva N.V., <https://orcid.org/0000-0003-0430-731X>
Shabalina O.Yu., <http://orcid.org/0000-0002-8160-306X>
Umbetova K.T., <http://orcid.org/0000-0003-0902-9267>

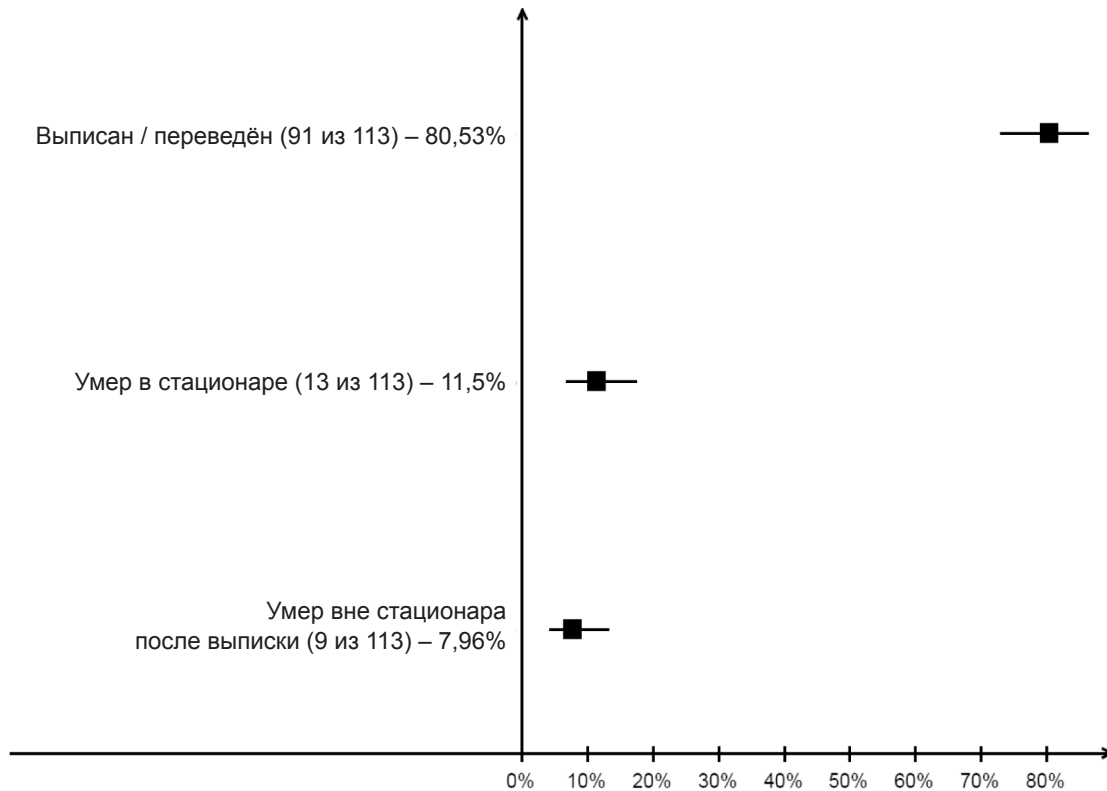
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 04.12.2019

Accepted 04.12.2019

Для корреспонденции: Арутюнова Дарья Дмитриевна, ассистент каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: dashulka_555@mail.ru



Распределение больных по исходам пребывания в стационаре.

Одной из основных проблем мирового здравоохранения являются ВИЧ-инфекция и туберкулез (ТБ). В Российской Федерации наблюдается ежегодный рост заболеваемости ТБ сочетанного с ВИЧ-инфекцией согласно данным формы Федерального статистического наблюдения № 61. Ведущей причиной летальных исходов среди ВИЧ-положительных лиц остается ТБ [1, 2], так как поздняя диагностика туберкулезного процесса, протекающего без специфических клинико-лабораторных проявлений, и усиленная репликация ВИЧ на присутствие микобактерии туберкулеза приводят к прогрессированию ВИЧ-инфекции.

Цель исследования – оценка факторов риска развития летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией с ТБ с привлечением математических методов. Проведен ретроспективный анализ с применением методов статистической обработки летальных случаев и рассчитаны многофакторные модели вероятности летальности у 113 больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с поражением органов дыхания, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗ Москвы в период с 2013 по 2016 гг. В исследова-

дование вошли 37 женщин и 76 мужчин. Средний возраст пациентов составил $36,61 \pm 0,59$ (с колебаниями от 24 до 57 лет).

Диагноз заболевания поставлен на основании анамнестических, эпидемиологических, клинических и лабораторных данных согласно Российской клинической классификации ВИЧ-инфекции в новой редакции (приказ Минздравсоцразвития РФ № 166 от 17.03.2006 г.). Стадии ВИЧ-инфекции у больных определялись в соответствии с клинической классификацией ВИЧ-инфекции, утверждённой приказом Минздравсоцразвития России № 166 от 17.03.2006 г.

Обследование пациентов проводилось с привлечением общемедицинских и специальных видов исследований согласно принятым стандартам обследования и лечения больных ВИЧ-инфекцией [3].

В зависимости от исхода 113 больных ВИЧ-инфекцией были распределены на три группы: выписаны или переведены в специализированную клинику – 80,53% больных, летальный исход развился у 19,46%, из них 11,50% умерли в стационаре, вне стационара после выписки умерли 7,96% пациентов (см. рисунок).

Таблица 1

Показатели количества больных с достоверно коррелирующими факторами по исходам пребывания в стационаре

Фактор	Выписан / переведён		Летальный исход				p
			в стационаре		после выписки / перевода		
	есть / всего	%	есть / всего	%	есть / всего	%	
Туберкулез плевры	2 / 91	2,2	2 / 13	15,4	0 / 9	0,0	0,046
Боль в грудной клетке при дыхании	27 / 91	29,7	0 / 13	0,0	6 / 9	66,7	0,004
БАЛ ПЦР ДНК CMV	11 / 38	28,9	3 / 3	100,0	1/7	14,3	0,022

Анализируя исходы пребывания больных в стационаре, мы установили достоверно связанные с ними факторы: жалобы на боль в грудной клетке при дыхании у 66,7% ($p = 0,004$) больных с дальнейшим летальным исходом после выписки/перевода, а у пациентов с летальным исходом в стационаре определено достоверно ускоренное СОЭ ($p = 0,019$) (табл. 1, табл. 2).

У обследуемых больных при госпитализации в стационар выявлено достоверно ускоренное СОЭ. Наиболее высокие показатели средней величины СОЭ $77 \pm 1,99$ ($Me = 60$) определены в группе больных «летальный исход в стационаре», поэтому высокое значение средней величины СОЭ можно считать прогностическим фактором у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

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

Данные анамнеза и 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» [4].

Для каждой группы переменных был проведен кластерный анализ с делением пациентов на 2 и 5 групп. Далее было рассчитано совместное распределение с делением по кластерам и исходам, по кластерам и группам сравнения (табл. 3).

Для каждой группы переменных были определены показатели: терапия и ее характер, анамнез, сопутствующие заболевания и оппортунистические инфекции, клинические проявления и осложнения, количественные лабораторные показатели, количественные и качественные лабораторные показатели, иммунный статус и ВН, рентгенография ОГК, клиничко-анамнестические данные.

По характеру поражения органов дыхания пациенты были распределены на 5 групп сравнения:

Таблица 2

Факторы, достоверно коррелирующие с исходом пребывания больных в стационаре

Фактор	Выписан / переведен			Летальный исход						p
				в стационаре			после выписки / перевода			
	n	M	m	n	M	m	n	M	m	
Госпитализация (день болезни)	91	21,71	2,60	12	55,67	29,55	8	44,00	28,73	0,029
Длительность пребывания в стационаре	91	16,56	1,37	13	11,54	2,35	9	25,67	4,05	0,037
Тромбоциты2	56	259,13	14,96	7	134,57	33,05	8	202,63	38,96	0,014
СОЭ1	86	49,42	4,00	11	77,00	12,99	8	30,00	7,68	0,019
ПТИ2	34	84,79	2,41	5	66,00	9,20	6	86,00	5,94	0,035
Фибриноген1	53	6,28	0,35	8	3,18	0,70	6	4,70	0,63	0,003
ЩФ1	71	129,28	11,48	12	264,08	82,33	7	83,84	9,64	0,004
АСТ1	89	56,40	4,42	13	125,46	53,58	9	28,77	2,78	0,004
АСТ2	55	53,66	6,03	6	150,50	83,19	8	56,21	26,24	0,012
CD8-лимфоциты (кл)	84	589,56	57,57	12	566,58	129,85	8	1103,50	286,25	0,039
ИРИ CD4/CD8	84	0,14	0,02	12	0,69	0,58	8	0,08	0,03	0,032

Таблица 3

Совместное распределение с делением по кластерам и исходам и по кластерам и группам сравнения

Группа переменных	Число переменных	Число кластеров	df	χ^2	p
Лечение	5	2	3	3,588	0,309
		5	12	10,52	0,581
Анамнез	8	2	3	3,145	0,37
		5	12	8,721	0,727
Сопутствующие заболевания и оппортунистические инфекции	27	2	3	0,494	0,921
		5	12	11,44	0,492
Клинические проявления и осложнения	59	2	3	0,492	0,921
		5	12	23,07	0,027
Лабораторные показатели:					
количественные	25	2	3	10,635	0,014
		5	12	14,835	0,251
качественные	62	2	3	2,901	0,407
		5	12	10,125	0,605
Иммунный статус	7	2	3	2,628	0,453
		5	12	21,548	0,043
Рентгенография ОГК	2	2	3	0,426	0,808
		5	12	33,852	< 0,001
Клинико-анамнестические данные	27	12	11,44	0,462	
	5				

больные с ТБ легких и ТБ другой локализации, с пневмонией различной этиологии и без туберкулеза, с микст-инфекцией, без патологии легких, с ТБ в анамнезе.

Статистически достоверные связи кластеров с 5 группами сравнения установлены у групп переменных: клинические проявления и осложнения, количественные лабораторные показатели на момент госпитализации, иммунный статус/ВН 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 (табл. 3).

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 (табл. 4).

Для оценки вероятности летального исхода рассчитаны коэффициенты прогноза летального исхода по методу линейной регрессии [5–8],

(модифицированному д.ф.-м.н. А.Н. Герасимовым для данного клинического исследования и переведенного в автоматизированную программу.

Величина прогноза была рассчитана следующим образом: прогноз = 0,111 + 0,165 × Normal Score of нарушение сна + 0,186 × Normal Score of боли в конечностях + 0,332 × Normal Score of МЦМВИ п/ж + 0,327 × Normal Score of ПЦР ДНК *Mycoplasma pneumonia* в БАЛ + -0,107 × Normal Score of фибриноген I + 0,065 × Normal Score of

Таблица 4

Коэффициенты прогноза летального исхода по методу линейной регрессии

Константа и переменные, вошедшие в прогностическую модель	B	Std. Error	β
Constant	0,111	0,026	–
Normal Score of нарушение сна	0,165	0,046	0,285
Normal Score of боли в конечностях	0,186	0,064	0,224
Normal Score of МЦМВИ п/ж	0,332	0,111	0,228
Normal Score of ПЦР ДНК <i>Mycoplasma pneumonia</i> в БАЛ	0,327	0,128	0,197
Normal Score of фибриноген I	-0,107	0,036	-0,232
Normal Score of CD8-лимфоциты, %	0,065	0,033	0,177
Normal Score of CD8-лимфоциты, клетки	0,055	0,033	0,15
Normal Score of диурез	0,155	0,066	0,179

Таблица 5

Перевод величины прогноза в вероятность летального исхода

Величина прогноза	Летальный исход			
	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

CD8-лимфоциты (%) + 0,155 Normal Score of CD8-лимфоциты (клетки) + 0,055 Normal Score of диурез.

При расчете коэффициентов прогноза летального исхода установлено, что чем выше уровень фибриногена на момент начала госпитализации, тем лучше прогноз у больного, а высокий уровень других переменных повышает вероятность летального исхода, например, нарушение диуреза – анурия.

Приводим пример, у пациента есть жалобы на нарушение сна в виде бессонницы, нет жалоб на боли в конечностях, не установлена МЦМВИ п/ж, не выявлена ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в БАЛ методом ПЦР, уровень фибриногена на момент начала госпитализации равен 8,7 г/л, уровень CD8-лимфоцитов = 553 кл/мкл и CD8-лимфоцитов = 21%, нарушение диуреза – олигурия.

При переводе значений данных переменных в их Normal Score (нормализованные баллы) получены соответствующие Normal Score: жалоба пациента на нарушение сна в виде бессонницы = 2,325513, отсутствие жалобы на боли в конечностях = -0,05586, нет МЦМВИ поджелудочной железы = -0,01107, не выявлена ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в БАЛ методом ПЦР = -0,01271, уровень фибриногена на момент начала госпитализации 8,7 г/л = 1,002742, уровень CD8-лимфоцитов = 553 кл/мкл = 0,132632, уровень CD8-лимфоцитов = 21% = -2,51243, нарушение диуреза (олигурия) = 1,988372. Суммируя все полученные нормализованные баллы (Normal Score) мы получили величину прогноза = 0,5214.

Величина прогноза соответствуют тяжести состояния больных, чем больше величина прогноза, тем больше вероятность летальности исхода. Для перевода величины прогноза в вероятность летального исхода следует пользоваться табл. 5.

В представленном примере величина прогноза находится в интервале 0,3–0,7, что соответствует вероятности летального исхода – 44,4%.

Применение в клинической практике разработанной автоматизированной методики позволяет рассчитать ожидаемую вероятность летального исхода, что поможет своевременно корректировать тактику ведения и методы терапии у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с поражением органов дыхания.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. https://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=11946&sphrase_id=1871324
2. WHO. World Health Organization. Geneva: 2018. Global tuberculosis report 2018; p.1. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
3. 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. No 475.
4. Герасимов А.Н. Медицинская статистика. М.; МИА; 2007.
5. Багдасаров В.В., Багдасарова Е.А., Герасимов А.Н. и др. Возможности прогнозирования исхода острой кишечной ишемии в рамках многофакторного регрессионного анализа. *Хирургическая практика*. 2015; 3 :39–46.
6. Атаян А.А. Оптимизация лечебно-диагностической тактики у больных с острой кишечной ишемией: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2013.
7. Голубь А.В., Бокарев И.Н., Попова Л.В., Герасимов А.Н. и др. Модель расчета риска венозных тромбозов. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 24(5): 37–43.
8. Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Герасимов А.Н. и др. Прогнозирование длительности пребывания больных в реанимационном отделении после операций на дуге аорты. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016; 9(2): 35–45.

REFERENCES

1. https://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=11946&sphrase_id=1871324
2. WHO. World Health Organization; Geneva: 2018. Global tuberculosis report 2018; p.1. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
3. The standard of medical care for patients with the disease caused by the human immunodeficiency virus (HIV) (in the provision of specialized care): Approved. order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation of July 9, 2007 No. 475. [Standart meditsinskoiy pomoshchi bol'nym bolezni yu, vyzvannoy virusom immunodefitsita che-loveka (VICH) (pri okazanii spetsializirovannoy pomoshchi): Utv. Prikazom Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo

- razvitiya Rossiyskoy Federatsii ot 9 iyulya 2007 g. No 475]. (in Russian)
4. Gerasimov A.N. *Medical statistics [Meditsinskaya statistika]*. Moscow; MIA; 2007. (in Russian)
 5. Bagdasarov V.V., Bagdasarova E.A., Gerasimov A.N. et al. Possibilities for predicting the outcome of acute intestinal ischemia as part of multivariate regression analysis. *Khirurgicheskaya praktika*. 2015; 3: 39–46. (in Russian)
 6. Atayan A.A. Optimization of treatment and diagnostic tactics in patients with acute intestinal ischemia. Avtoreferat dissertatsii kandidata med. nauk. Moscow; 2013. (in Russian)
 7. Golub' A.V., Bokarev I.N., Popova L.V., Gerasimov A.N. et al. Model for calculating the risk of venous thrombosis. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2019; 24(5): 37-437. (in Russian)
 8. Belov Yu.V., Komarov R.N., Gerasimov A.N. et al. Prediction of the length of stay of patients in the intensive care unit after operations on the aortic arch. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2016; 9(2): 35-45. (in Russian)

Поступила 04.12.2019

Принята в печать 04.12.2019

Сведения об авторах:

Герасимов Андрей Николаевич, доктор физ.-мат. наук, проф., зав. каф. медицинской информатики и статистики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет);

Алленов Михаил Николаевич, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет);

Малолетнева Наталья Викторовна, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет);

Шабалина Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет);

Умбетова Карина Туракбаевна, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).