

П.А. Затолока, М.Л. Доценко

## МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Белорусский государственный медицинский университет, Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83

*Разработан способ прогнозирования вероятности прогрессирования клинической стадии ВИЧ-инфекции. Способ включает бактериологическое исследование соскоба со слизистой оболочки задней стенки ротоглотки у ВИЧ-инфицированных пациентов, не имеющих клинических признаков патологии глотки, и подсчет колониеобразующих единиц грибов рода *Candida*. При выявлении грибов рода *Candida* в количестве более чем  $10^3$  КОЕ/мл констатируют высокую вероятность перехода ВИЧ-инфекции в течение ближайших 6 мес в последующую клиническую стадию заболевания, которая составляет 0,95 (прогностичность положительного результата).*

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, иммунодефицит, клиническая стадия, прогноз прогрессирования

P.A. Zatoloka, M.L. Dotsenko

### METHOD OF FORECASTING THE PROBABILITY OF PROGRESSION OF THE CLINICAL STAGE OF HIV INFECTION

Belarusian State Medical University, 83, Dzerzinski Ave, Minsk, Republic of Belarus, 220116

*The method of forecasting the probability of progressing of clinical stage of HIV-infection has been developed. The method includes bacteriological examination of mucosal membrane scrapings from the posterior wall of oropharynx in HIV-infected patients without clinical signs of disease of the pharynx, and the counting of fungi of the Genus *Candida*. In identifying the fungi of the genus *Candida* in the number of colony-forming units equal to or more than  $10^3$ , the high probability which is 0.95 (forecasting of the positive the result) of transition of the clinical stage of HIV infection within the next 6 months into following clinical stage of the disease is stated.*

Key words: HIV-infection, immunodeficiency, clinical stage, forecast of progressing.

При ВИЧ-инфекции с течением времени происходит прогрессирование иммунологической недостаточности, что приводит к развитию инфекционной и неопластической патологии. Именно эти заболевания и являются критерием, определяющим клиническую стадию ВИЧ-инфекции (классификация ВОЗ, 2004) [2, 3, 6, 9, 11].

Иммунитет человека – это многокомпонентная система. Для оценки напряженности иммунитета применяют лабораторные исследования, определяют уровень конкретных показателей (количество лейкоцитов, лимфоцитов и др.). Однако эти исследования не позволяют комплексно определить состояние иммунной системы, а выявляют количественные показатели лишь некоторых наиболее изученных компонентов [4, 6]. Поэтому существует необходимость в разработке методик, которые позволяют комплексно оценить напряженность иммунитета. Особенно актуальным является оценка состояния иммунитета на фоне вирусного иммунодефицита человека. С этой целью у ВИЧ-инфицированных пациентов применяется определение числа клеток, содержащих маркер CD4<sup>+</sup>. К ним относят Т-лимфоциты (Т-хелперы), моноциты, макрофаги и др. Однако этот показатель дает информацию о свершившемся факте снижения напряженности иммунитета, что в ряде случаев может уже проявиться определенной патологией [5, 7, 12]. Следовательно, врач получает запоздалую информацию. Более того, стандартная периодичность определение числа клеток CD4<sup>+</sup> в крови составляет

6 мес, что также способствует несвоевременному получению данных [1, 8, 10, 13].

Цель исследования: разработать способ, позволяющий прогнозировать вероятность перехода ВИЧ-инфекции в последующую клиническую стадию заболевания.

### Материалы и методы

В исследовании приняло участие 36 пациентов, относящихся к взрослой группе населения (старше 18 лет), состоящих на учете в консультативно-диспансерном отделении городской клинической инфекционной больницы Минска (Республика Беларусь) по поводу ВИЧ-инфекции. Критерии отбора пациентов следующие: отсутствие клинических признаков патологии глотки и верификация грибов рода *Candida* при микробиологическом исследовании соскоба с задней стенке ротоглотки.

Оториноларингологический осмотр пациентов и забор материала (соскоб) с задней стенке ротоглотки для микробиологического исследования осуществляли при очередном посещении диспансерного кабинета. Мужчин обследовано 26 (72%), женщин – 10 (28%), средний возраст  $31,2 \pm 4,9$  года, максимальный – 52 года, минимальный – 21 год. Распределение пациентов по стадиям ВИЧ-инфекции следующее: I клиническая стадия заболевания выявлена у 25 больных, II – у 11. Распределение пациентов по числу клеток CD4 в микролитре плазмы крови следующее: у 19 человек число клеток CD4 было более 500 мкл<sup>-1</sup> (что соответствует I иммунологической стадии ВИЧ-инфекции по классификации Комитета по контролю за заболеваниями, США), у 17 – в пределах от 200 до 500 мкл<sup>-1</sup> (что соответствует II иммунологической стадии ВИЧ-инфекции по классификации Комитета по контролю за заболеваниями, США).

Для корреспонденции: Затолока Павел Александрович, доцент, канд. мед. наук, каф. болезней уха, горла, носа Белорусского ГМУ, e-mail: p.zatoloka@mail.ru

У ВИЧ-инфицированного пациента проводили оториноларингологический осмотр, в том числе выполняли мезофарингоскопию. Разработанная методика применима при отсутствии клинических признаков патологии глотки. Забор материала (соскоб) для микробиологического исследования проводили ушными щипцами Гартмана или ложкой Фолькмана со слизистой оболочки задней стенки ротоглотки. Применение ватного тампона нецелесообразно, так как часть забранного материала остается на тампоне, что в ряде случаев может быть причиной ложноотрицательного результата и ошибки при подсчете числа колониеобразующих единиц (КОЕ) микроорганизма. Посев забранного материала производили на селективную питательную среду Сабуро с последующим пересевом культур грибов на среду Чапека для идентификации возбудителя. При выделении культуры дрожжеподобных грибов рода *Candida* требовался подсчет числа КОЕ гриба в расчете на 1 мл забранного материала. В том случае если показатель грибов *Candida* spp. был равен или превышал значение  $10^3$  КОЕ/мл, то в течение последующих 6 мес конкретный пациент имеет высокую вероятность перехода ВИЧ-инфекции в последующую клиническую стадию заболевания.

## Результаты и обсуждения

Учитывая критерии отбора, в исследовании участвовало 36 ВИЧ-инфицированных пациентов, которые не имели клинических признаков патологии глотки. У всех было выполнено бактериологическое исследование соскоба с задней стенке ротоглотки и выявлены грибы рода *Candida*. Распределение пациентов по стадиям ВИЧ-инфекции (классификация ВОЗ, 2004) следующее: I стадия заболевания – 25 пациентов, II стадия – 11. У этих пациентов выполнен предложенный способ и определено число КОЕ гриба рода *Candida* при микробиологическом исследовании соскоба с задней стенки ротоглотки. У 24 из них показатель гриба рода *Candida* составил  $10^3$  КОЕ/мл и более, у 12 больных – менее  $10^3$  КОЕ/мл.

При осмотре через 6 мес распределение пациентов по стадиям ВИЧ-инфекции следующее: у 4 больных выявлена I стадия заболевания, у 24 – II, у 7 – III (преСПИД), у 1 – IV (СПИД). Таким образом, через 6 мес выявлено, что у 29 больных произошло прогрессирование ВИЧ-инфекции и переход в последующую клиническую стадию заболевания. Так, у 21 пациента выявлен переход от I ко II клинической стадии ВИЧ-инфекции, у 7 – от II к III, у 1 – от II к IV.

У 21 пациента, у которых произошел переход от I ко II стадии ВИЧ-инфекции, была диагностирована следующая патология, позволяющая установить стадию

заболевания: распространенный себорейный дерматит – у 11, грибковое поражение ногтей стоп – у 6, рецидивирующие язвенные поражения слизистой оболочки полости рта в сочетании с ангулярным хейлитом – у 4.

Из 7 пациентов, у которых при контрольном осмотре верифицирована III стадия ВИЧ-инфекции, у 2 выявлена волосатая лейкоплакия языка в сочетании с орофарингеальным кандидозом, у 2 – туберкулез легких, у 1 – сочетание туберкулеза легких с потерей массы тела более 10%, у 2 – длительная лихорадка и диарея неясной этиологии продолжительностью более 1 мес.

Причиной выставления диагноза СПИДа (IV стадия ВИЧ-инфекции) у 1 пациента была микробиологически подтвержденная пневмоцистная пневмония.

Из 24 пациентов, у которых число КОЕ гриба рода *Candida* было больше или равно  $10^3$ /мл, переход в последующую стадию ВИЧ-инфекции констатирован у 23, а у 1 изменения стадии заболевания не произошло. Из 12 пациентов, у которых число КОЕ гриба рода *Candida* было менее  $10^3$ /мл, переход в последующую стадию ВИЧ-инфекции констатирован у 6, еще у 6 больных стадия заболевания не изменилась.

Для оценки достоверности применения предлагаемой методики прогнозирования прогрессирования клинической стадии ВИЧ-инфекции применены критерии доказательной медицины. Ниже представлена четырехпольная таблица для определения достоверности методов диагностики [9]. В таблице представлены данные операционной системы четырехпольной таблицы.

С точки зрения доказательной медицины наиболее значимыми критериями оценки достоверности применения метода прогнозирования являются следующие: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностичность положительного результата (ППР), прогностичность отрицательного результата (ПОР).

ДЧ – это показатель, отражающий долю ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых фактический переход в последующую стадию заболевания был заранее спрогнозирован при помощи предлагаемого метода. В нашем случае у 29 пациентов произошел переход в последующую клиническую стадию ВИЧ-инфекции, а у 23 из них был выдвинут этот прогноз заранее. Таким образом, ДЧ составила 0,79, что является очень высоким значением для методов прогнозирования. Следовательно, у 79% обследованных пациентов при отсутствии патологии глотки и выявлении при микробиологическом исследовании соскоба с задней стенки ротоглотки грибов *Candida* в количестве более чем  $10^3$  КОЕ/мл в течение 6 мес произошло прогрессирование ВИЧ-инфекции и пе-

**Четырехпольная таблица для оценки достоверности применения способа прогнозирования вероятности прогрессирования клинической стадии ВИЧ-инфекции**

Способ прогнозирования	Фактические результаты через 6 мес		Итого
	изменения стадии ВИЧ-инфекции не произошло	произошло изменение стадии ВИЧ-инфекции	
Прогнозирование стабильности стадии ВИЧ-инфекции	A = 6	B = 6	A + B = 12
Прогнозирование изменения стадии ВИЧ-инфекции	C = 1	D = 23	C + D = 24
Всего...	A + C = 7	B + D = 29	A + B + C + D = 36

Примечание. ДЧ =  $D/(B + D) = 0,79$ ; ДС =  $A/(A + C) = 0,85$ ; ППР =  $D/(C + D) = 0,95$ ; ПОР =  $A/(A + B) = 0,5$ .

реход в последующую клиническую стадию заболевания.

ДС – это показатель, отражающий долю ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых отсутствие прогрессирования (стабильность) стадии заболевания было заранее спрогнозировано при помощи предлагаемого метода. В нашем случае у 7 пациентов клиническая стадия ВИЧ-инфекции не изменилась, а у 6 из них был выдвинут этот прогноз заранее. Таким образом, ДС составила 0,85. Следовательно, у 85% обследованных пациентов при отсутствии патологии глотки и выявлении в микробиологическом исследовании соскоба с задней стенки ротоглотки грибов *Candida* менее чем  $10^3$  КОЕ/мл в течение 6 мес не произошел переход в последующую стадию ВИЧ-инфекции.

ППР отражает вероятность перехода ВИЧ-инфекции в следующую стадию при прогнозировании этого при помощи предлагаемого метода. В нашем случае у 24 пациентов был прогнозирован переход в последующую стадию заболевания, а у 23 из них в течение следующих 6 мес фактически подтверждено прогрессирование иммунологической недостаточности и переход ВИЧ-инфекции в следующую клиническую стадию. Следовательно, ППР оказалась достаточно высокой и составила 0,95. Таким образом, если ВИЧ-инфицированный пациент не имеет признаков патологии глотки, а при микробиологическом исследовании соскоба с задней стенки ротоглотки выявлены грибы рода *Candida* более чем  $10^3$  КОЕ/мл, то в течение ближайших 6 мес вероятность перехода в последующую стадию ВИЧ-инфекции составляет 95%.

ПОР отражает вероятность отсутствия прогрессирования (стабильность) стадии ВИЧ-инфекции при прогнозировании этого при помощи предлагаемого метода. В нашем случае этот показатель составил 0,5, так как из 12 человек, у которых отсутствовали признаки патологии глотки и при микробиологическом исследовании количество КОЕ было менее  $10^3$ /мл, у 6 стадия заболевания не изменилась, а еще у 6 произошел переход в последующую.

Выявление более  $10^3$  КОЕ/мл грибов *Candida spp.* у ВИЧ-инфицированных лиц, не имеющих клинических признаков патологии глотки, является значимым прогностическим признаком перехода вирусного иммунодефицита человека в последующую клиническую стадию заболевания. Таким образом, предложенный способ с высокой долей достоверности позволяет прогнозировать вероятность прогрессирования клинической стадии ВИЧ-инфекции. Следует отметить следующие преимущества при внедрении предложенного способа:

- отсутствие экономических затрат на внедрение;
- возможность широкого внедрения без приобретения специального оборудования и обучения медицинских работников;
- способ является неинвазивным, что нивелирует негативное отношение пациентов к обследованию;
- точная количественная оценка числа КОЕ позволяет объективизировать результат обследования;
- отсутствие методических и технических сложностей выполнения способа;

- при выполнении способа осуществляется комплексная клиническая оценка состояния иммунитета;
- достоверность применения способа подтверждена критериями доказательной медицины;
- способ позволяет прогнозировать прогрессирование клинической стадии ВИЧ-инфекции, тем самым дает возможность своевременного назначения антиретровирусной терапии;
- способ позволяет прогнозировать развитие заболеваний, определяющих конкретную клиническую стадию ВИЧ-инфекции, тем самым дает возможность своевременного назначения профилактического лечения этой патологии.

## Выводы

1. Разработан технически и методически доступный способ прогнозирования вероятности перехода ВИЧ-инфекции в последующую клиническую стадию заболевания.
2. По критериям доказательной медицины подтверждена статистическая достоверность применения предложенного способа (ДЧ – 0,79, ДС – 0,85, ППР – 0,95, ПОР – 0,5);
3. Разработанный способ прогнозирования вероятности перехода ВИЧ-инфекции в последующую стадию заболевания может быть с успехом использован в практической деятельности с вероятностью безошибочного прогноза 95% (прогностичность положительного результата).

## Сведения об авторах:

*Доценко Марина Леонидовна*, доктор мед. наук, проф., каф. инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Доценко М.Л., Карнов И.А.*, ред. Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: Руководство для врачей. Минск: Тесей; 2008.
2. *Барлетт Д., Галант Д.* Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Балтимор: «Издательская бизнес-группа Джонса Хопкинса»; 2006.
3. *Бессараб Т.П.* Аспекты ВИЧ-инфекции и СПИДа в оториноларингологии. Вестник оториноларингологии. 2004; 1: 15–23.
4. Основы клинической иммунологии / Чепель Э. и др. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
5. *Богомилский М.Р.* и др. Поражение ЛОР-органов при СПИДе у детей. Вестник оториноларингологии. 2007; 1: 4–6.
6. *Alobid I., Guilemany J.M., Mulla J.* Nasal manifestations of systemic illnesses. Curr. Allergy Asthma Rep. 2004; 4(3): 208–16.
7. *Onzotto G.* et al. Cervico-facial and ENT symptoms due to HIV infection in tropical area. About 253 congolese cases. Bull. Soc. Pathol. Exot. 2004; 47: 59–63.
8. *Benhamou A.* et al. Ear, nose and throat pathology in human immunodeficiency virus infection. East Mediterr. Hlth J. 2002; 8: 826–31.
9. *Ndjolo A.* et al. Early ENT manifestations of HIV infection/AIDS. An analysis of 76 cases observed in Africa. Rev. Laryngol. (Bordeaux). 2004; 125: 39–43.
10. *Gurney T.A., Kelvin L.C., Murr A.H.* Contemporary issues in rhinosinusitis and HIV infection. Curr. Opin. Otolaryngol. 2003; 11: 45–8.
11. *Gurney T.A., Murr A.H.* Otolaryngologic manifestations of human immunodeficiency virus infection. Otolaryngol. Clin. N. Am. 2003; 36: 604–24.
12. *Li M., Sie G., Peng Y.* The clinic manifestation of 86 cases with human immunodeficiency virus infection on pharynx and larynx. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. 2004; 18: 672–4.
13. *Shah A.R., Hairston J.A., Tami T.A.* Sinusitis in HIV: Microbiology and therapy. Curr. Infect. Dis. Rep. 2005; 7(3): 165–9.

Поступила 05.02.13