

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

К.Т. Умбетова¹, Д.Д. Арутюнова¹, А.Н. Герасимов¹, О.Ф. Белая¹, В.А. Малов¹, Н.Ю. Пшеничная²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Российская Федерация

Использование компьютерных методик для оптимизации диагностики туберкулёза у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии вторичных заболеваний

Обоснование. Течение туберкулёза у ВИЧ-инфицированных пациентов не имеет значимых клинико-диагностических отличий от поражения органов и систем другой этиологии. Рост новых случаев сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулёз обуславливает необходимость пересмотра диагностических подходов, их усовершенствование для повышения эффективности обследования и ведения ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от стадии и показателей иммунного статуса.

Цель исследования — определить методом комплексной статистической обработки основные клинические и лабораторно-инструментальные критерии для совершенствования диагностики туберкулёза у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии вторичных заболеваний.

Материал и методы. Дизайн исследования носил ретроспективный характер. Объектом исследований были истории болезни 113 пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний (классификация В.И. Покровского с соавт., 2006) с преимущественным поражением органов дыхания, находившихся на стационарном лечении в период с 2013 по 2016 г. Для статистического анализа использовали методы параметрической и непараметрической статистики, компьютерный анализ изображений с помощью программы Gradient (А.Н. Герасимов) для оценки возможности использования микро- и макропрепаратов тканей и органов больных ВИЧ-инфекцией.

Результаты. Методом корреляционной адаптометрии установлено, что нет существенных различий в клиническом течении у больных ВИЧ-инфекцией как с туберкулёзом различной локализации, так и с поражением органов дыхания другой этиологии. Применение многофакторных моделей вероятности позволило выявить диагностически значимые факторы риска летального исхода: больные с дальнейшим летальным исходом в 66,7% случаев предъявляли жалобы на боль в грудной клетке при дыхании ($p=0,004$), а также имели достоверно высокую скорость оседания эритроцитов — $77 \pm 1,99$ ($p=0,019$).

Заключение. Мультикомплексное инструментально-лабораторное обследование позволяет диагностировать туберкулёз различной локализации на начальной стадии развития. Применение компьютерных методик оптимизирует и унифицирует диагностический поиск у больных ВИЧ-инфекцией и определяет своевременную лечебную тактику.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция на стадии вторичных заболеваний; туберкулёз; компьютерный анализ; лучевая диагностика.

Для цитирования: Умбетова К.Т., Арутюнова Д.Д., Герасимов А.Н., Белая О.Ф., Малов В.А., Пшеничная Н.Ю. Использование компьютерных методик для оптимизации диагностики туберкулёза у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии вторичных заболеваний // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020. Т. 25. № 6. С. 236–245. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID82731>

К.Т. Umbetova¹, D.D. Arutyunova¹, A.N. Gerasimov¹, O.F. Belaya¹, V.A. Malov¹, N.Yu. Pshenichnaya²

¹ The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

The use of computer techniques to optimize the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients at the secondary diseases stage

BACKGROUND: The course of tuberculosis in HIV-infected patients has no significant clinical and diagnostic differences from damage to organs and systems of other etiology. The growth of new cases of HIV/TB co-infection necessitates a revision of diagnostic approaches, their improvement in order to increase the efficiency of examination and management of HIV-infected patients, depending on the stage and indicators of the immune status.

AIM: Of the study was to determine by the method of complex statistical processing the main clinical and laboratory-instrumental criteria for improving the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients at the stage of secondary diseases.

MATERIALS AND METHODS: The study design was retrospective. The object of the research was the case histories of 113 patients with HIV infection at the stage of secondary diseases (classification by V.I. Pokrovsky), of parametric and non-parametric statistics, computer analysis of images with the gradient program proposed by Dr. Sci. A.N. Gerasimov, to assess the possibility of using micro- and macro-preparations of tissues and organs of patients with HIV infection.

RESULTS: Using the method of correlation adaptometry, it was found that there are no significant differences in the clinical course of HIV-infected patients with tuberculosis of various localization, and with lesions of the respiratory organs of other etiology. The use of multivariate probability models made it possible to identify significant diagnostic risk factors for lethal outcome — 66.7% of patients with further lethal outcome complained of chest pain during breathing ($p=0.004$), and ESR was significantly accelerated in patients with a lethal outcome in the hospital — 77 ± 1.99 ($p=0.019$).

CONCLUSION: The multicomplex instrumental and laboratory examination makes it possible to diagnose tuberculosis of various localization at the initial stage of development. The use of computer techniques optimizes and unifies the diagnostic search in patients with HIV infection and determines the timely treatment tactics.

Keywords: HIV infection at the secondary diseases stage; tuberculosis; computer analysis; radiation diagnostics.

For citation: Umbetova KT, Arutyunova DD, Gerasimov AN, Belaya OF, Malov VA, Pshenichnaya NYu. The use of computer techniques to optimize the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients at the secondary diseases stage. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2020;25(6):236–245. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID82731>

Обоснование

Неуклонный рост числа больных ВИЧ-инфекцией — актуальная проблема здравоохранения во всём мире [1, 2]. По данным объединённой программы ООН по ВИЧ/СПИД ЮНЕЙДС (Joint United Nations Programme on HIV and AIDS, UNAIDS), в 2020 г. число людей, умерших от связанных со СПИДом болезней, составило 680 тыс. [480 000–1,0 млн] человек, причём туберкулёз лидирует среди летальных исходов у ВИЧ-позитивных лиц [1, 2].

У лиц, живущих с ВИЧ, меняется тип воспалительной реакции, в связи с чем туберкулёзный процесс утрачивает свою специфичность [3, 4], при этом туберкулёз приобретает клиническую картину неспецифической бактериальной инфекции, а характерный для него скариологический симптомокомплекс — атипичный характер, в том числе может не выявляться на рентгенограммах [5–7].

Несмотря на расширение возможностей лучевой диагностики и молекулярной радиологии, существующие алгоритмы диагностического поиска туберкулёза у больных на разных стадиях ВИЧ-инфекции во многих странах, в том числе в Российской Федерации, недостаточно информативны. Рост новых случаев сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулёз на фоне других оппортунистических инфекций обуславливает необходимость пересмотра диагностических подходов, их усовершенствование для повышения эффективности обследования и ведения ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от стадии и показателей иммунного статуса.

Цель исследования выявление на основе комплексной статистической обработки клинических

и лабораторно-инструментальных унифицированных критериев для совершенствования диагностики туберкулёза у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии вторичных заболеваний.

Материал и методы

Дизайн исследования

Ретроспективное исследование.

Условия проведения

Исследование проведено на кафедре инфекционных болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), на базе ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2» (ГБУЗ ИКБ № 2) Департамента здравоохранения г. Москвы в период с 2017 по 2019 г.

Описание медицинского вмешательства

Проанализировано 113 историй болезни пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с преимущественным поражением органов дыхания, из них на стадии IVA — 1 больной, IVB — 28, IVB — 84. Пациенты (76 мужчин, 37 женщин) находились на стационарном лечении в ГБУЗ ИКБ № 2 в период с 2013 по 2016 г. Средний возраст пациентов составил $36,61 \pm 0,59$ (с колебаниями от 24 до 57) лет.

При обследовании пациентов применяли общемедицинские и специальные виды исследований согласно принятым стандартам обследования и лечения больных ВИЧ-инфекцией¹.

¹ 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. Режим доступа: https://xn--d1aaqkckg.xn--p1ai/files/STANDARTYI/01KLASS/prikaz_minzdravsocrazvitiya_rf_ot_09_07_2007_n_475.pdf. Дата обращения: 15.11.2020.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, протокол № 07-17 от 13.09.2017 на основании требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» от июня 1964 г. с учётом критериев включения и исключения.

Статистический анализ

Для решения поставленных в работе задач проводили статистическую обработку данных с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Анализ клинических данных проводили методами статистической обработки с использованием программного обеспечения для ПК Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 23. Для выявления межгрупповых различий при условии нормального распределения количественного признака использовали *t*-критерий Стьюдента и дисперсионный анализ. Применимость методов параметрической статистики проверяли путём расчёта коэффициентов асимметрии и эксцесса. В случае отсутствия нормального распределения пользовались непараметрическим критерием χ^2 . Также применяли непараметрические критерии Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова, Краскела–Уоллиса. Для установления прямой или обратной корреляционной зависимости вычисляли коэффициент парной корреляции и его статистическую значимость. Для анализа связи числовых показателей использовали коэффициент корреляции Пирсона (r) и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). Для всех критериев и тестов критический уровень значимости (если не оговорено иное) принимался равным 95%, т.е. нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Для оценки особенностей течения туберкулёза использовали также кластерный анализ (вариант *K*-средних для нормализованных рангов). Для оценки степени изменения тяжести состояния пациентов в ходе лечения применяли метод корреляционной адаптометрии. Впервые был применён компьютерный анализ изображений

с помощью программы Gradient², предложенной докт. физ.-мат. наук А.Н. Герасимовым для оценки возможности использования микро- и макропрепаратов тканей и органов больных ВИЧ-инфекцией. Программа позволяет определить возможность применения формальных характеристик цветности изображения в диагностике степени поражения тканей лёгких и кишечника у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний. Прогнозирование индивидуальной вероятности исходов и осложнений проводили при помощи метода линейной регрессии, модифицированного докт. физ.-мат. наук А.Н. Герасимовым для данного клинического исследования и переведённого в компьютерную методику. Точность прогнозирования оценивали при помощи ROC-кривой.

Результаты

Объекты (участники) исследования

При анализе данных 113 больных основную группу составили пациенты с туберкулёзом различной локализации — 87 (77%), из них 36 (41,4%) с лёгочным туберкулёзом, 45 (51,7%) с туберкулёзом множественной локализации, включая органы дыхания, 6 (6,9%) с внелёгочным туберкулёзом.

У 26 ВИЧ-инфицированных больных с лихорадкой и подозрением на туберкулёз диагноз не подтвердился (рис. 1). У 22 больных диагностирована пневмония различной этиологии, в том числе пневмоцистная пневмония у 6 (5,3%), манифестная цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция с поражением лёгких у 5 (4,4%), пневмония смешанной этиологии у 7 (6,2%), из них ЦМВ + пневмоциста у 6; ЦМВ + грибковая у 1; у 4 (3,5%) пациентов этиологический фактор пневмонии не установлен.

Только у 1 больного диагностирован немикобактериальный туберкулёз кишечника; у 3 пациентов с туберкулёзом в анамнезе при обследовании не выявлено данных за активность туберкулёзного процесса.

При проведении рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) 111 пациентам (98,2%) выявлены специфические изменения у 35 (32,1%); двум пациентам данное исследование не прово-

² Дистрибутив программы Gradient на сайте <http://imgmu.com/nau/spisokizo.html>.

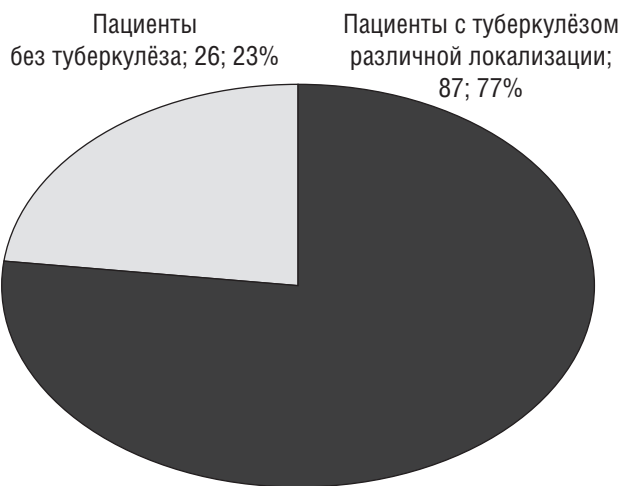


Рис. 1. Распределение пациентов по диагнозам.

Fig. 1. Distribution of patients based on diagnosis.

дилось, поскольку в ранние сроки госпитализации развился летальный исход. Компьютерная томография (КТ) выполнена 51 больному (45,1% общего числа обследованных), у 31 (60,8% обследованных с помощью КТ) больного заподозрен туберкулёз.

При исследовании бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у 48 больных (42,5% общего числа обследованных) в 12 (26,6%) случаях выявлена ДНК микобактерии туберкулёза. Кислотоустойчивые микобактерии выявлены в мокроте у 9 (10,7%) из 84 больных, в моче — у 1/55 (1,8%); в кале — у 3/65 (4,6%).

Люмбальная пункция проведена 27 больным, и только у 1 (3,7%) пациента в ликворе обнаружена ДНК микобактерии туберкулёза методом ПЦР. Диагноз на основании патоморфологического исследования биопсийного материала лимфатических узлов поставлен в 8 случаях.

При постановке диагноза туберкулёза среди лабораторно-инструментальных методов обследования лидирующее место отводится КТ, однако, учитывая неспецифический характер течения туберкулёзного процесса у больных ВИЧ-инфекцией, возникает необходимость дополнять его комплексным обследованием [8].

С целью детального анализа и комплексного клиничко-лабораторного и инструментального обследования больные ВИЧ-инфекцией были разделены на 5 групп. Основным принципом рас-

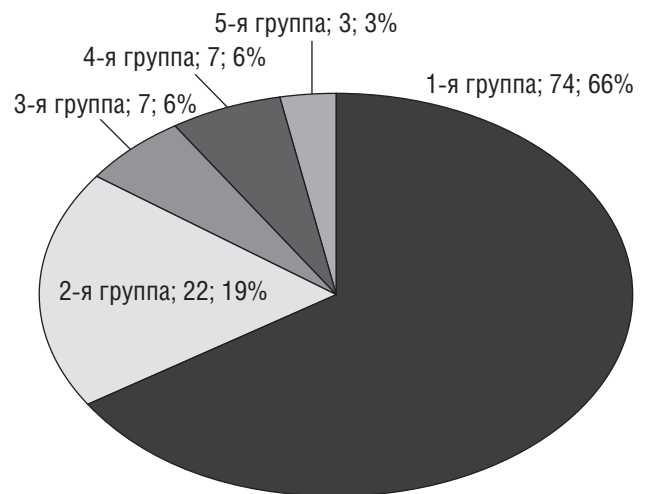


Рис. 2. Распределение пациентов по группам сравнения.

Fig. 2. Distribution of patients based on comparison groups.

пределения больных по группам служил различный характер поражения органов дыхания:

- 1) в 1-ю группу (74; 66%) включены больные туберкулёзом органов дыхания и туберкулёзом других органов;
- 2) во 2-ю группу (22; 19%) — пациенты с пневмонией различной этиологии без туберкулёза;
- 3) в 3-ю группу (7; 6%) — пациенты с микст-инфекцией (туберкулёз органов дыхания и пневмония различной этиологии);
- 4) в 4-ю группу (7; 6%) — пациенты без патологии лёгких;
- 5) в 5-ю группу (3; 3%) — пациенты, имевшие в анамнезе туберкулёз различной локализации, в том числе органов дыхания, без признаков активности на момент данного обследования (рис. 2).

По возрасту и полу группы пациентов были сопоставимы.

При анализе состава 1-й группы установлено, что 26 (35,14%) пациентов находились на стадии IVAБ и 48 (64,86%) на стадии IVB; во 2-й группе — 1 (4,55%) больной на стадии IVAБ и 21 (95,45%) на стадии IVB; в 3-й группе — 1 (14,29%) больной на стадии IVAБ и 6 (85,71%) на стадии IVB; в 4-й группе — 7 (100%) больных на стадии IVB; в 5-й группе — 1 (33,33%) больной на стадии IVAБ и 2 (66,67%) на стадии IVB.

Дыхательная недостаточность выявлялась у 40,91% больных 2-й группы, 28,57% — 3-й группы, 9,46% — 1-й группы.

Среди оппортунистических заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний во всех 5 сравниваемых группах наиболее часто диагностировали орофарингеальный кандидоз (до 100%) и цитомегаловирусную инфекцию (до 100%). Кандидоз пищевода наблюдали у больных всех исследуемых групп (от 17,81 до 71,43% случаев).

Больные 2; 3 и 4-й групп имели глубокий иммунодефицит (уровень CD4+-лимфоцитов <100 кл/мкл), причём самый низкий уровень CD4+-лимфоцитов выявлен у больных 2-й группы (44,68±16,10 кл/мкл). У больных 5-й группы уровень CD4+-лимфоцитов (353,0±162,58 кл/мкл) был достоверно выше, чем у больных 2; 3 и 4-й групп, что не противоречит общепринятым данным о развитии туберкулёза при уровне CD4+-лимфоцитов от 350 кл/мкл у больных ВИЧ-инфекцией [9].

У больных всех сравниваемых групп уровень CD8+-лимфоцитов (кл/мкл) был в пределах референсных значений, иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) — в диапазоне от 0,34 до 0,07.

У больных всех сравниваемых групп определялась высокая вирусная нагрузка РНК ВИЧ (копий/мл), при этом наиболее высокая — у пациентов 3-й (1291970,50±703042,61 копий/мл) и 4-й (1862145,29±756493,26 копий/мл) групп, что соответствует патогенетическим механизмам: оппортунистические инфекции, такие как пневмоцистная пневмония и манифестная цитомегаловирусная инфекция, активизируются на фоне глубокого иммунодефицита и роста вирусной нагрузки РНК ВИЧ в результате отсутствия антиретровирусной терапии.

Основные результаты исследования

Между группами пациентов выявлены достоверные различия следующих данных: метода КТ ($p=0,028$), ПЦР ДНК ЦМВ в крови ($p=0,004$), ПЦР ДНК ЦМВ в плазме + рентгенография ОГК ($p=0,002$), ПЦР ДНК ЦМВ в плазме + рентгенография ОГК + КТ ($p=0,017$), ПЦР ДНК ЦМВ в крови + ПЦР ДНК ЦМВ в БАЛ + КТ ($p < 0,001$), грибы рода *Candida* в мокроте + КТ + клиническая картина ($p=0,004$), ПЦР ДНК *Pneumocystis jirovecii* в БАЛ + КТ ($p=0,013$), кислотоустойчивые микобактерии в кале + клинико-anamnestические данные ($p=0,004$), туберкулёз в анам-

незе ($p < 0,001$), летальный исход в стационаре без вскрытия ($p=0,004$).

На основании данных рентгенографии ОГК чаще диагноз устанавливался у больных 3-й (28,57%) и 1-й (27,03%) групп. При помощи КТ наиболее часто изменения в лёгких регистрировались среди больных 1-й и 5-й групп — у 35,14 и 33,33% 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 наиболее информативной для диагностики туберкулёза и других патологических процессов органов дыхания у данной группы больных.

Исследование БАЛ методом ПЦР наиболее часто проводили у пациентов 2-й группы в сравнении с другими группами ($p < 0,001$).

У 100% больных 3-й группы выявлены признаки пневмонии на фоне туберкулёзного процесса, и диагностирован туберкулёз врачом-фтизиатром на основании данных комплексного обследования при отсутствии рентгенологических признаков. Признаки пневмонии на рентгенограмме выявлены у 77,27% больных 2-й группы. Признаки специфического процесса (туберкулёз?) на рентгенограмме выявлены у больных 1-й группы в 41,1% случаев ($p < 0,001$) и на снимках КТ у 24 (32,4%) из 74 человек. Отсутствие данных за наличие специфического процесса на рентгеновских снимках не может являться достоверным признаком и не исключает диагноз туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

Методами параметрической (дисперсионный анализ) и непараметрической (критерий Краскела–Уоллиса, коэффициент корреляции Спирмена) статистики получены достоверные различия в показателях таких переменных, как «длительность пребывания в стационаре (койко-день)» ($p < 0,001$) и «диагноз поставлен на день госпитализации» ($p=0,023$). У больных 2-й и 4-й групп средние значения длительности госпитализации были больше, чем в других группах сравнения.

Факторы риска летального исхода рассчитывали с использованием многофакторных моделей вероятности летального исхода. Из 113 больных ВИЧ-инфекцией выписаны или переведены в специализированную клинику 80,53% пациентов. Летальный исход развился в 19,46% случаев, из них 11,50% пациентов умерли в стационаре,

7,96% — вне стационара после выписки. Установлено, что 100% больных 5-й группы были выписаны из стационара под амбулаторное наблюдение специалистов центра СПИД; 85,7% больных 3-й группы и 90,5% (67 из 74) пациентов 1-й группы переведены в туберкулёзную больницу для дальнейшего обследования.

Анализируя результаты пребывания больных в стационаре, мы выявили диагностически значимые факторы неблагоприятного исхода. Так, жалобы на боль в грудной клетке при дыхании предъявляли 66,7% больных с дальнейшим летальным исходом после выписки/перевода ($p=0,004$), в то время как у пациентов с летальным исходом в стационаре была достоверно ускорена СОЭ ($p=0,019$).

Особый интерес представляют данные, полученные нами при анализе различий в клинических характеристиках пациентов с летальным исходом ($n=22$) в сопоставлении с пациентами с исходом «выписан/переведён» ($n=91$). 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 [10].

Для каждой группы переменных был проведён кластерный анализ с делением пациентов

на 2 и 5 групп. 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.

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

Принимая во внимание низкий уровень связи между летальным исходом и характеристиками больного, рассчитан прогноз летального исхода с учётом числа больных с летальным исходом — 19,46% общего числа всех больных.

Таблица 1. Совместное распределение групп сравнения и номера кластера с делением на 2 и 5 кластеров при кластеризации по разным группам переменных

Table 1. Joint distribution of comparison groups and cluster numbers with division into 2 and 5 clusters when clustering according to different groups of variables

Группа переменных	Число переменных	Число кластеров	df	хи-квадрат	<i>p</i>
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 органов грудной клетки	2	2	4	4,718	0,317
		5	16	0,34361	0,005
Клинико-анамнестические данные	27	2	4	1,073	0,899
		5	16	11,114	0,802

Для оценки вероятности летального исхода рассчитаны коэффициенты прогноза летального исхода по методу линейной регрессии [11, 12], модифицированному докт. физ.-мат. наук А.Н. Герасимовым для данного клинического исследования и переведённому в автоматизированную программу. При расчёте 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 расчёт величины прогноза позволит автоматизированно спрогнозировать вероятность летального исхода (табл. 2) и, соответственно, скорректировать терапию для предупреждения развития возможного неблагоприятного исхода.

У больных ВИЧ-инфекцией клиническая картина туберкулёза, как правило, не имеет типичных клинических проявлений, не зависит от локализации специфического процесса, поэтому для оценки состояния и динамики течения инфекционного процесса им проводилась корреляционная адаптометрия. Нами получено отсутствие выраженной связи клинических проявлений и жалоб у больных, а также отсутствие выраженной связи показателей иммунного статуса и вирусной нагрузки у больных как с туберкулёзом различной локализации, так и с другим этиологическим фактором поражения органов дыхания.

У всех исследуемых больных среднее количество CD4-лимфоцитов составило $109,82 \pm 15,3$ кл/мкл при среднем значении вирусной нагрузки РНК ВИЧ $905118,27 \pm 163839,6$ коп/мл (Ме 341151,0), что обусловлено прогрессированием иммуносупрессии у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

Степень поражения ткани лёгких и кишечника у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии

вторичных заболеваний оценивали при помощи автоматизированной программы Gradient, предложенной докт. физ.-мат. наук А.Н. Герасимовым (<http://imgmu.com/nau/spisokizo.html>). Изображения макро- и микропрепаратов секционного материала ткани лёгкого и кишечника, полученные от 13 больных ВИЧ-инфекцией с преимущественным поражением органов дыхания (30 изображений, из них 8 макро- и 22 микропрепарата), анализировали, рассчитывая распределение по цвету точек изображения и скорость изменения цвета точек при изменении их положения (рис. 3).

При использовании программы Gradient были 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.

При сравнении изображений микропрепаратов ткани лёгких пациентов с туберкулёзом и нетипичными микобактериозами не выявлено различий величины ρ^2 , и при сравнении внутри группы больных с нетипичными микобактериозами так же не выявлено различий. При сравнении суммы этих двух подгрупп с другими изображениями микропрепаратов лёгких выявлено, что изображения в группе больных туберкулёзом и нетипичными микобактериозами более гомогенны, чем изображения лёгких при других нозологических формах.

При сравнении фрагментов изображений микропрепаратов ткани лёгких пациентов с бактериальной пневмонией различия в среднем меньше, чем при сравнении изображений препаратов пациентов с бактериальной пневмонией и другими вариантами поражений лёгких, а также между другими вариантами небактериальной этиологии друг с другом. Полученные результаты свидетельствуют, что выявленные различия в исследованных характеристиках изображений можно применять в диагностике, а поиск статистически

Таблица 2. Перевод величины прогноза в вероятность летального исхода

Table 2. Converting the forecast value into the probability of death

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

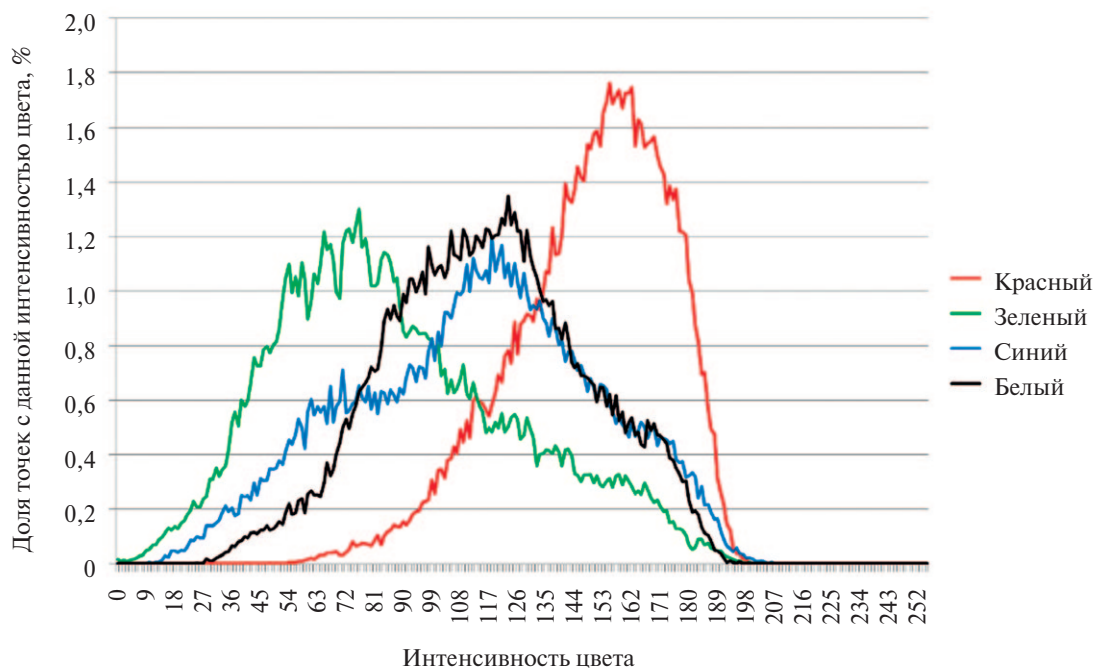


Рис. 3. Распределение по интенсивности цветов точек.

Fig. 3. Distribution by intensity of colors of points.

достоверных связей между изображениями и гистологическими изменениями позволит прогнозировать течение заболевания.

Обсуждение

При проведении статистической обработки совокупности всех клинико-лабораторных и инструментальных данных установлено, что наиболее часто изменения в органах дыхания выявлялись при комплексном инструментальном обследовании (рентгенография ОГК и КТ): у 100,00% ВИЧ-инфицированных больных 5-й группы, 95,45% — 2-й группы, 91,89% — 1-й группы, 50% — 3-й группы. Полученные данные статистического анализа демонстрируют большую информативность применения двух инструментальных методов обследования по сравнению с результатами одного метода, что позволяет верифицировать диагноз в течение первых дней госпитализации.

У пациентов 4-й группы в сравнении с больными других групп диагноз чаще подтверждался методом ПЦР и бактериоскопическим методом — 28,57 и 14,29% соответственно. Согласно полученным данным, у больных ВИЧ-инфекцией с поражением органов дыхания ПЦР-диагностика более информативна в сравнении с бактериоско-

пическим методом. В то же время у ряда больных с положительным результатом бактериоскопического исследования получены отрицательные результаты ПЦР. Следовательно, одновременное применение двух лабораторных методов обследования (ПЦР-диагностика и бактериоскопия) является более информативным для постановки диагноза в ранние сроки заболевания в сопоставлении с результатами, полученными при применении только одного из методов.

При совместном применении ПЦР-диагностики и инструментальных методов обследования диагноз подтверждали достоверно чаще у больных 2-й группы — 72,73% ($p < 0,001$).

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

Установлены статистически достоверные связи кластеров с группами сравнения (все группы наблюдения) и группами переменных показателей, такими как клинические проявления и осложнения, количественные лабораторные показатели, иммунный статус/вирусная нагрузка и результаты рентгенологического исследования

ОГК, которые доказывают, что по мере прогрессирования иммунодефицита клиническая картина оппортунистических заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией теряет характерные клинико-патогенетические особенности.

Результаты проведённого нами анализа, полученные при использовании компьютерной программы Gradient, демонстрируют возможность разработки автоматизированной методики, которая на предварительном этапе обработки изображений поможет распознать характерные изменения в тканях органов для каждой нозологии, тем самым уменьшая объём работы врача-гистолога.

Заключение

Результаты комплексного исследования свидетельствуют, что выявленные и унифицированные при статистической обработке клинические и лабораторные данные для больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний не отличаются при лёгочных и внелёгочных формах туберкулёза, а также при поражении органов дыхания другим этиологическим фактором. Диагностика туберкулёза различной локализации на начальной стадии развития возможна при мультикомплексном инструментально-лабораторном обследовании.

Разработанный с применением метода компьютерного анализа алгоритм прогноза вероятности исхода у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний позволит своевременно скорректировать лечение и повысить его эффективность на ранних этапах патологического процесса.

Проведённая оценка потенциальной эффективности компьютерного анализа изображений открывает возможности распознавания характерных изменений при разных нозологиях, что позволит повысить эффективность и унифицировать работу врача-гистолога, а также исключит субъективизм при оценке гистологических препаратов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов

интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. К.Т. Умбетова — концепция и план исследования; Д.Д. Арутюнова — сбор данных; А.Н. Герасимов, К.Т. Умбетова, Д.Д. Арутюнова — анализ данных и выводы; К.Т. Умбетова, О.Ф. Белая, В.А. Малов, Н.Ю. Пшеничная — подготовка рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. K.T. Umbetova — research concept and plan; D.D. Arutyunova — data collection; A.N. Gerasimov, K.T. Umbetova, D.D. Arutyunova — data analysis and conclusions; K.T. Umbetova, O.F. Belaya, V.A. Malov, N.Yu. Pshenichnaya — preparation of the manuscript. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. UNAIDS report shows that people living with HIV face a double jeopardy, HIV and COVID-19, while key populations and children continue to be left behind in access to HIV services. Режим доступа: <http://www.unaids.org/en>. Дата обращения: 15.11.2020.
2. Официальный сайт Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Режим доступа: <https://rosпотребнадзор.ru>.
3. Зими́на В.Н., Васи́льева И.А., Кра́вченко А.В., и др. Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 10. С. 3–10. doi: 10.21292/2075-1230-2014-0-10-87-92
4. Пантелеев А.М. Туберкулез органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2010. Т. 2, № 1. С. 16–22.
5. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 144–146.
6. Мордык А.В., Пузырева Л.В., Десенко А.С., Русанова Н.Н. Туберкулез центральной нервной системы и мозговых оболочек в Омской области за 2009–2012 годы // Медицина и образование в Сибири. 2013. № 5. С. 10–14.
7. Mathur M., Badhan RK., Kumari S., et al. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis — a comparative study between immunocompromised and immunocompetent patients // J Clin Diagn Res. 2017. Vol. 11, N 9. P. TC06–TC09. doi: 10.7860/JCDR/2017/28183.10535
8. Boyle D. Tuberculosis Diagnostics Technology and Market Landscape. 5th Edition. Vernier: World Health Organization Unitaid Secretariat, 2017.

9. UNAIDS calls for an integrated approach to HIV and TB services. GENEVA, 2 March 2012. Режим доступа: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/pressstatement/2012/03/20120302_PS_HIV_TB_en.pdf. Дата обращения: 15.11.2020.
10. Герасимов А.Н. Медицинская статистика. Москва: МИА; 2007. 480 с.
11. Багдасаров В.В., Багдасарова Е.А., Герасимов А.Н., и др. Возможности прогнозирования исхода острой интестинальной ишемии в рамках многофакторного регрессионного анализа // Хирургическая практика. 2015. № 3. С. 39–46.
12. Голубь А.В., Бокарев И.Н., Попова Л.В., и др. Модель расчета риска венозных тромбозов // Российский кардиологический журнал. 2019. Т. 24, № 5. С. 37–43. doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-37-43.
4. Pantelev AM. Tuberculosis of the respiratory organs in patients with HIV infection. *HIV Infection Immunosuppression*. 2010;2(1):16–22. (In Russ).
5. Pokrovsky VV. HIV infection and AIDS. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. P. 144–146. (In Russ).
6. Mordyk AV, Puzyreva LV, Desenko AS, Rusanova NN. Tuberculosis of the central nervous system and meninges in the Omsk region for 2009–2012. *Medicine Education in Siberia*. 2013;(5):10–14. (In Russ).
7. Mathur M, Badhan RK, Kumari S, et al. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis — a comparative study between immunocompromised and immunocompetent patients. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(9):TC06–TC09. doi: 10.7860/JCDR/2017/28183.10535
8. Boyle D. Tuberculosis Diagnostics Technology and Market Landscape. 5th Edition. Vernier: World Health Organization Unitaidd Secretariat, 2017.
9. UNAIDS calls for an integrated approach to HIV and TB services. GENEVA, 2 March 2012. Available from: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/pressstatement/2012/03/20120302_PS_HIV_TB_en.pdf. Accessed: 15.11.2020.
10. Gerasimov A.N. Medical statistics. Moscow: MIA; 2007; p. 480
11. Bagdasarov VV, Bagdasarova EA, Gerasimov AN, et al. Possibilities of predicting the outcome of acute intestinal ischemia in the framework of multivariate regression analysis. *Surgical Practice*. 2015;(3):39–46.
12. Golub AV, Bokarev IN, Popova LV, et al. A model for calculating the risk of venous thrombosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(5): 37–43. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-37-43.

REFERENCES

1. UNAIDS report shows that people living with HIV face a double jeopardy, HIV and COVID-19, while key populations and children continue to be left behind in access to HIV services. Available from: <http://www.unaids.org/en>. Accessed: 15.11.2020.
2. Official website of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being. Available from: <https://rosпотребнадзор.ru>.
3. Zimina VN, Vasilyeva IA, Kravchenko AV, et al. Diagnosis of tuberculosis in patients with HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;(10):3–10. (In Russ). doi: 10.21292/2075-1230-2014-0-10-87-92

ОБ АВТОРАХ

***Умбетова Карина Туракбаевна**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 119991, Москва, Трубетцкая ул., 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0902-9267>;
eLibrary SPIN: 3197-9205; **e-mail:** karinasara@inbox.ru

Арутюнова Дарья Дмитриевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0058-7748>;
eLibrary SPIN: 6185-7910; **e-mail:** dashulka_555@mail.ru

Герасимов Андрей Николаевич, д.ф.-м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>;
eLibrary SPIN: 4742-1459; **e-mail:** andr-gerasim@yandex.ru

Белая Ольга Федоровна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2722-1335>;
eLibrary SPIN: 3921-7227; **e-mail:** ofbelaya@mail.ru

Малов Валерий Анатольевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6157-1654>;
eLibrary SPIN: 4790-8986; **e-mail:** valmalov@list.ru

Пшеничная Наталья Юрьевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>;
eLibrary SPIN: 5633-7265; **e-mail:** natalia-pshenichnaya@yandex.ru

* Для корреспонденции / For correspondence

Поступила 06.10.2021
 Принята к печати 08.10.2021
 Опубликована 13.10.2021

Received 06.10.2021
 Accepted 08.10.2021
 Published 13.10.2021

AUTHORS' INFO

***Karina T. Umbetova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 8-2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0902-9267>;
eLibrary SPIN: 3197-9205; **e-mail:** karinasara@inbox.ru

Daria D. Arutyunova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0058-7748>;
eLibrary SPIN: 6185-7910; **e-mail:** dashulka_555@mail.ru

Andrey N. Gerasimov, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>;
eLibrary SPIN: 4742-1459; **e-mail:** andr-gerasim@yandex.ru

Olga F. Belaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2722-1335>;
eLibrary SPIN: 3921-7227; **e-mail:** ofbelaya@mail.ru

Valeri A. Malov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6157-1654>;
eLibrary SPIN: 4790-8986; **e-mail:** valmalov@list.ru

Natalia Yu. Pshenichnaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>;
eLibrary SPIN: 5633-7265; **e-mail:** natalia-pshenichnaya@yandex.ru