

Вострокнутов М.Е., Дюжева Е.В., Пономарев С.Б.

УДК 616-002.5.616.98.
DOI 10.25694/URMJ.2018.05.47

Показатели риска летального исхода пациентов с коморбидной инфекцией ВИЧ и туберкулёз, содержащихся в пенитенциарных учреждениях

Федеральное казённое учреждение «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний» Российской Федерации, г. Москва

Vostroknutov M.E., Dyuzheva E.V., Ponomarev S. B.

Indicators mortality risk patients with comorbid HIV infection and tuberculosis in penitentiary institutions

Резюме

Выявление факторов риска летального исхода от сочетанной патологии ВИЧ-туберкулез имеет большое значение для своевременного прогноза исхода заболевания и выбора оптимальной тактики ведения пациентов в стационаре. Целью настоящей работы явилось определение влияния на выживаемость пациентов показателей анамнестического и клинико-диагностического обследования. Для статистической обработки данных применялись методы машинного обучения, основанные на построении оптимальных разбиений признакового пространства. С высокой значимостью были установлены предикторы госпитальной летальности больного туберкулёзом, протекающим на фоне ВИЧ-инфекции: наркомания в анамнезе, дефицит массы тела, наличие хронических, обширных и остро прогрессирующих форм туберкулёзного процесса и его рецидива, формирование деструкции легочной ткани, бактериовыделения, тахикардия, аритмия, лихорадка, гепатомегалия, спленомегалия, лимфаденопатия, уровень гемоглобина менее 117 г/л, общего билирубин выше 25,5 мкмоль/л, АЛТ более 0,285 ммоль/л, АСТ более 0,96 ммоль/л, креатинин выше 180,6 ммоль/л, количество CD 4-лимфоцитов менее 88 кл/мкл, уровень вирусной нагрузки ВИЧ выше 595892,5 коп/мкл, наличие парентеральных гепатитов, сахарного диабета, ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: туберкулёз, ВИЧ-инфекция, факторы риска, летальность, уголовно-исполнительная система, методы машинного обучения

Summary

The article presents the results of a clinical and epidemiological study to identify risk factors for the lethal outcome of tuberculosis, which occurs in the context of HIV infection, in patients in the treatment facilities of the penitentiary system. In a research, the Machine learning methods based on creation of optimal partitioning signs space and recognition methods were applied. It is with high reliability allowed to determine the predictive factors of hospital mortality to a patient with tuberculosis that occurs against the background of HIV infection, which became: drug use, weight loss, chronic, extensive and acutely progressive forms of the tuberculosis process, tuberculosis recurrence, pulmonary destruction, tachycardia, arrhythmia, fever, hepatomegaly, splenomegaly, lymphadenopathy, HIV viral load, CD4 count, hemoglobin, level of ESR, lymphocytes, ALT, ASAT, total bilirubin, creatinine, the presence of bacterial excretion, the presence of parenteral hepatitis, diabetes, HIV-associated diseases.

Key words: tuberculosis, HIV infection, penitentiary system, optimal partitioning methods, recognition, machine learning

Введение

В настоящее время проблема туберкулёза, протекающего на фоне инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), является одной из наиболее актуальных проблем фтизиатрии и пенитенциарной медицины в целом. Значимость проблемы обусловлена неуклонно нарастающим числом впервые выявленных случаев туберкулёза, протекающего на фоне ВИЧ-инфекции,

и высокими показателями летальности. Кроме того, лечение туберкулёза на фоне ВИЧ-инфекции, представляет сложный процесс. Он обусловлен многосторонними клиническими проявлениями, наличием лекарственной устойчивости к противотуберкулёзным препаратам, перекрёстной активностью препаратов, нежелательными побочными эффектами, полифармацией, часто отсутствием приверженности к лечению у пациента. В учреж-

дениях уголовно-исполнительной системы (УИС) клиническое течение коинфекции «туберкулез-ВИЧ» (ТБ/ВИЧ) осложняется спецификой условий содержания осужденных, воздействием пенитенциарных стрессоров, наличием преморбидного фона [1]. В настоящее время почти каждый третий впервые выявленный больной туберкулезом, среди лиц, содержащихся в учреждениях УИС, имеет ВИЧ-инфекцию [2]. Согласно научным данным, в пенитенциарной системе встречается качественно новый вид этой сочетанной патологии, крайне агрессивно протекающей на фоне неблагоприятного преморбидного состояния [3]. В связи с этим, своевременный прогноз неблагоприятного исхода коинфекции ТБ/ВИЧ составляет одно из направлений снижения летальности в медицинских учреждениях УИС.

Цель исследования. Определение значимых факторов риска госпитальной летальности от сочетанной патологии ТБ/ВИЧ среди пациентов медицинских учреждений УИС.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили данные из историй болезни осужденных, получавших в 2012-2016 годах стационарное лечение в туберкулезной больнице Федеральной службы исполнения наказаний Российской Федерации (ФСИН России) на территории Удмуртской Республики. В ходе ретроспективного анализа изучались группы показателей: анамнестические данные (возраст, употребление наркотических веществ, группа инвалидности, длительность ВИЧ-инфекции), данные объективного обследования (тахикардия, аритмия, лихорадка, гепатомегалия, спленомегалия, лимфаденопатия), показатели туберкулезного процесса (клиническая форма заболевания, наличие деструкции легочной ткани, наличие рецидива туберкулезного процесса, бактериовыделение, резистентность к противотуберкулезным препаратам), данные, характеризующие ВИЧ-инфекцию (наличие приверженности к антиретровирусной терапии, наличие ВИЧ-ассоциированных заболеваний), показатели иммунограммы (количество CD4 лимфоцитов), вирусная нагрузка ВИЧ, клинического и биохимического анализа крови (гемоглобин, СОЭ, лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, АЛТ, АсАТ, общий билирубин, креатинин), наличие сопутствующих заболеваний (парентеральные гепатиты, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка).

В базу данных включались количественные и качественные показатели. Из них, для характеристики туберкулезного процесса применялись значения:

«0» – отсутствие активности туберкулезного процесса (наличие малых и больших остаточных изменений при лучевых методах диагностики);

«1» – очаговый туберкулез, туберкулемы.

«2» - инфильтративный туберкулез с неограниченными поражениями легочной ткани, а также в фазе рассасывания, рубцевания и уплотнения.

«3» - диссеминированный туберкулез, а также инфильтративный с поражением 2-х и более сегментов, в фазе обсеменения, внелегочной туберкулез, за исключе-

нием туберкулеза центральной нервной системы.

«4» - хронические формы туберкулезного процесса (кавернозный, фиброзно-кавернозный, цирротический).

«5» - наиболее тяжелые формы туберкулеза: казеозная пневмония, фиброзно-кавернозный туберкулез в фазе обсеменения, милиарный туберкулез, генерализованный туберкулез с поражением центральной нервной системы.

Для оценки наличия ВИЧ-ассоциированных заболеваний применялись бинарные величины: «0» - отсутствие заболевания, «1» - диагностировано хотя бы одно из активных ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Всего сформированная база данных содержала 32 показателя на 246 пациентов (из них 243 мужчины, 3 женщины), которые составили две группы наблюдения. Первая группа включала 51 человека с неблагоприятным исходом стационарного лечения (умершие), средний возраст - $36,14 \pm 6,29$ лет. Вторую группу составили 195 человек, средний возраст - $37,19 \pm 5,94$ лет, которые были выписаны для продолжения амбулаторного лечения в медицинские части по месту отбывания наказания.

Для статистической обработки показателей применялись методы машинного обучения (MACHINE LEARNING METHODS), включающие набор методов распознавания и метод оптимально достоверных разбиений (ОДР), разработанный в Вычислительном центре им. А.А. Дородницына РАН и в Институте биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН [4,5].

Метод ОДР применяется на первом этапе анализа данных. Он основан на поиске оптимальных границ разбиения по исследуемым показателям, достоверно разделяющих случаи со смертельным исходом и случаи, завершившиеся выпиской. Поиск разбиений производится по обучающей выборке путем оптимизации специального функционала качества. Современные статистические средства позволяют исследовать разбиения с максимальным значением функционала качества F внутри одномерных и двумерных моделей, когда поиск разбиений и оптимальных границ проводится отдельно для каждого признака и для различных пар признаков соответственно. Подробнее технология описана в работах [4-7]. Оценка достоверности разбиения признаков вычисляется с помощью перестановочных тестов [6]. При этом р-значение (мера значимости) вычисляется путем создания большого числа (тысячи) случайно сгенерированных выборок (целевая переменная создается случайно), на которых автоматически проводят аналогичный поиск закономерностей. Если число случайных таблиц, на которых функционал качества равен или превышает значение функционала на обучающей выборке, меньше заданного числа, то считается, что закономерности, найденные для обучающей выборки, не случайны. Для одномерных закономерностей вычисляется одно р-значение, для двумерных – два р-значения, оценивающих значимость вклада каждой из двух переменных. В дальнейшем анализе участвуют наиболее информативные признаки, обеспечивающие статистически отделение одной группы от другой.

Статистический анализ представленной в работе базы данных с использованием метода ОДР и переста-

новочного теста реализовывался в рамках программных продуктов «РАЗБИЕНИЕ», «РАСПОЗНАВАНИЕ», «DataMaster», которые имеют удобный интерфейс, позволяющий инициировать вывод результатов анализа в удобной статистико-аналитической и графической форме. Использовались также программы машинного обучения из библиотеки Scikit-Learn для языка программирования python [7].

Результаты и обсуждение.

В рамках одномерных моделей разбиения было установлено, что значимыми показателями прогноза смертельного исхода стационарного больного является наличие следующих признаков: обширные, хронические, остро прогрессирующие, а так же внелегочные, формы туберкулёза (формы, закодированные под номерами «3», «4» и «5») ($F = 70,01$; $p \leq 0,0005$), употребление наркотических веществ в раннем возрасте ($F = 24,31$; $p \leq 0,0005$), наличие активных ВИЧ-ассоциированных заболеваний ($F = 60,45$; $p \leq 0,0005$), рецидив туберкулёзного процесса ($F = 58,64$; $p \leq 0,0005$), деструкция легочной ткани (полости распада) ($F = 50,17$; $p \leq 0,0005$), бактериовыделение ($F = 24,13$; $p \leq 0,0005$), наличие двух и более типов парентеральных гепатитов ($F = 52,27$; $p < 0,0005$), сахарного диабета ($F = 6,87$; $p = 0,017$), лимфаденопатия ($F = 21,22$; $p \leq 0,0005$), тахикардия ($F = 35,14$; $p \leq 0,0005$), нарушение сердечного ритма ($F = 72,02$; $p \leq 0,0005$), лихорадка ($F = 36,72$; $p \leq 0,0005$), гепатомегалия ($F = 16,62$; $p \leq 0,0005$), спленомегалия ($F = 4,78$; $p = 0,042$). Получены следующие границы значений клинико-лабораторных показателей: уровень CD 4-лимфоцитов менее 88 кл./мкл ($F = 44,64$; $p \leq 0,0005$), уровень вирусной нагрузки ВИЧ выше 595892,5 коп./мкл ($F = 16,49$; $p = 0,0075$), общего билирубина - выше 25,5 мкмоль/л ($F = 39,69$; $p \leq 0,0005$), АЛТ - выше 57 ед/л ($F = 16,91$; $p = 0,0025$), АСТ - выше 192 ед/л ($F = 18,18$; $p \leq 0,0035$), креатинина - выше 180,6 ммоль/л ($F = 11,57$; $p = 0,028$), гемоглобина - ниже 117 г/л ($F = 80,29$; $p \leq 0,0005$), лимфоциты – менее 18,5 ($F = 85,41$; $p \leq 0,0005$), СОЭ – выше 37,5 ($F = 90,72$; $p \leq 0,0005$).

В следующих исследуемых показателях значимых различий не выявлено: (достоверность полученных границ разбиения (p) составила $>0,05$): возраст, наличие группы инвалидности, длительность течения ВИЧ-инфекции с момента выявления (граница свыше 12,5 лет), наличие множественной или широкой лекарственной устойчивости к противотуберкулёзным препаратам, наличие приверженности к антиретровирусной терапии, тромбоциты (выявленная граница менее $50 \cdot 10^9$ /л), наличие язвенной болезни желудка в сопутствующих заболеваниях.

Дальнейший анализ в рамках двумерных моделей разбиения определил 216 сочетанных парных эффектов на уровне значимости по обоим показателям не хуже $p < 0,05$. Пары признаков уточняют и подтверждают закономерности одномерных разбиений.

В результате исследования с высокой статистической значимостью определены предикторы госпитальной летальности от сочетанной патологии ТБ/ВИЧ.

Подтверждено, что обширные и хронические формы туберкулёза являются признаками неблагоприятного прогноза заболевания, что также находит отражение и в научной литературе [8].

Такие патологические процессы, как бактериовыделение, деструкция легочной ткани и рецидив туберкулёзного процесса, многими авторами рассматриваются в качестве отягощающих течение туберкулеза, способствуя более длительному излечению от заболевания [9]. Однако, в нашем исследовании доказана прогностическая сила этих показателей, как предикторов госпитальной летальности от сочетанной патологии ТБ/ВИЧ.

Установлено также, что наличие активных ВИЧ-ассоциированных заболеваний и таких показателей иммунограммы, как уровень CD4-лимфоцитов менее 88 кл./мкл, уровень вирусной нагрузки ВИЧ выше 560236 коп./мл, свидетельствует о неблагоприятном влиянии этих показателей на исход исследуемой сочетанной патологии, что подтверждает и уточняет известные научные данные [8].

Сопутствующая патология – парентеральные микст-гепатиты, сахарный диабет, нарушения сердечного ритма, тахикардия, гепатомегалия, спленомегалия, лихорадка, а также показатели клинического и биохимического анализов крови (анемия, лимфопения, гипербилирубинемия, гипертрансаминаземия), как факторы риска госпитальной летальности пациентов с ТБ/ВИЧ-инфекцией, не противоречат основному патоморфозу этой патологии и находят отражение в современных исследованиях [10].

Выявленные в исследовании факторы «употребление наркотических веществ с раннего возраста» и молодой возраст ($36,14 \pm 6,29$ года) как предикторы неблагоприятного исхода сочетанной патологии, характеризует специфичность пенитенциарной среды. Отсутствие значимых различий по признаку наличия множественной или широкой лекарственной резистентности к противотуберкулёзным препаратам можно объяснить быстрым прогрессированием патологии. Отсутствие значимости признака «длительность течения ВИЧ-инфекции с момента выявления» и низкой медицинской активностью пациентов вне пенитенциарных учреждений, что затрудняет точно определить момент заражения ВИЧ.

Выводы

1. В ходе исследования, с использованием метода ОДР, с высокой статистической значимостью были выявлены одномерные и двумерные закономерности - предиктивные факторы летального исхода туберкулёза, протекающего на фоне ВИЧ-инфекции у пациентов филиала «Туберкулезная больница» медико-санитарной части ФСИН России.

2. Наряду с факторами риска, имеющими доказанное в научных исследованиях прогностическое значение неблагоприятного исхода госпитализированного больного туберкулёзом на фоне ВИЧ-инфекции, такой предиктор, как «употребление наркотических веществ с раннего возраста» характеризует специфичность пациентов пенитенциарного здравоохранения.

3. Своевременное и полное выявление доказанных предиктивных факторов летальности от туберкулёза, протекающего на фоне ВИЧ-инфекции, может стать значимым инструментом в деятельности практических врачей пенитенциарного здравоохранения для выбора тактики ведения госпитализированных пациентов.

4. Внедрение научно обоснованной методики лечения с учетом специфических факторов прогноза летального исхода больных туберкулёзом на фоне ВИЧ-инфекции, является одним из действенных механизмов в борьбе со смертностью от данной патологии в учреждениях УИС. ■

Вострокнутов Михаил Евгеньевич, старший научный сотрудник Федерального казенного учреждения

«Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний» Российской Федерации, г. Москва, **Дюжева Елена Викторовна**, старший научный сотрудник Федерального казенного учреждения «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний» Российской Федерации, г. Москва, **Пономарев Сергей Борисович**, Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Федерального казенного учреждения «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний» Российской Федерации, г. Москва, Автор, ответственный за переписку – **Вострокнутов Михаил Евгеньевич**, 426000, г. Ижевск, ул. Вадима Сивкова 273, кв.102, тел. 89128762926, 89128762926@yandex.ru

Литература:

1. Туленков А.М., Дюжева Е.В., Романов К.А. Медико-демографическая ситуация в пенитенциарных учреждениях Приволжского федерального округа в период реформирования уголовно-исполнительной системы. *Казанский медицинский журнал*. 2016; 97 (1): 124-130.
2. Вострокнутов М.Е., Сысоев П.Г. Динамика эпидемиологических показателей сочетанной патологии «туберкулез и ВИЧ-инфекция» среди лиц, отбывающих наказание. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016; 19 (11): 181-186.
3. С.Б. Пономарев., Е.Л. Аверьянова. ВИЧ и туберкулез в уголовно-исполнительной системе. *Ведомости уголовно-исполнительной системы*. 2015; 8 (159): 24-26.
4. Гулиев, Р.Р. Применение оптимальных разбиений для многопараметрического анализа данных в клинических исследованиях. *Математическая биология и биоинформатика*. 2016; 11(1): 46–63.
5. Дюжева Е.В., Кузнецова А.В., Сенько О.В. Определение факторов риска сердечно-сосудистой летальности в учреждениях уголовно-исполнительной системы с использованием методов машинного обучения. *Врач и информационные технологии*. 2017; 2: 25-49.
6. Кузнецова А.В., Сенько О.В. Возможности использования методов Data Mining в медико-лабораторных исследованиях для выявления закономерностей в массивах данных. *Врач и информационные технологии*. 2005; 1: 49–56.
7. Кузнецова А.В. Изучение влияния клинко-генетических факторов на течение дисциркуляторной энцефалопатии с использованием методов распознавания. *Математическая биология и биоинформатика*. 2011; 6(1): 115–146.
8. Новицкая О.Н., Филиппова Т.П., Каня О.В. Факторы, влияющие на летальность больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом центральной нервной системы. *Acta Biomedica Scientifica*. 2011; 2: 209-211.
9. Загдын З.М., Данилова Т.И., Ковалев Н.Ю., Ковеленов А.Ю., Беляков Н.А., Румман А. и др. Скрининг на туберкулез ВИЧ-позитивных бывших и отбывающих наказание заключенных и лиц без определенного места жительства в многоцентровом когортном исследовании в регионах северо-запада России. *Журнал инфектологии*. 2017; 9(1): 76-84.
10. Бондаренко В.Н., Демидова Е.В. Анализ стационарной летальности у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. *Проблемы здоровья и экологии*. 2008; 4 (18): 91-94.