УДК: 616.8-002.6-039.11:616.98:578.828HIV

Шпрах В.В., Костина У.С.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВАРИАНТА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО НЕЙРОСИФИЛИСА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской федерации; 664049, г. Иркутскул. Юбилейный микрорайон, 100

Цель исследования. *Разработать способ прогнозирования развития регрессирующего, стационарного или прогрессирующего варианта клинического течения раннего нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов в ближайший 5-ти летний период.*

Материалы и методы. *При помощи методов гиперсфер и потенциальных функций проводились оценка прогностической значимости девяти факторов, предположительно влияющих на течение заболевания, и формирование трех групп пациентов. Далее с помощью неиерархического группирования точек многомерного пространства, корректировки начальных групп по условию, объединению скорректированных начальных групп точек и распознаванию по условию наблюдений были выделены четыре наиболее значимых признака. При помощи метода дискриминантного анализа для каждой из трех компактных групп были получены дискриминантные уравнения.*

Результаты. *Среди выявленных факторов риска (титр РМП крови при поступлении, приём антиретровирусной терапии, клиническая форма нейросифилиса) устанавливают градации и числовые значения. После этого рассчитывают по формулам прогностические коэффициенты F_1 ,F_2 и F_3 и сравнивают их числовые характеристики, выбирая максимальное значение, по которому и оценивают риск развития того или иного варианта клинического течения раннего нейросифилиса у ВИЧ-инфицированного пациента.*

Заключение. *Использование предлагаемого способа прогнозирования позволит определить регредиентный, стационарный или прогредиентный вариант клинического течения раннего нейросифилиса у больных ВИЧ-инфекцией, что будет способствовать индивидуализации и повышению эффективности у них лечбных мероприятий.*

Ключевые слова: *ранний нейросифилис, ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия*

Shprakh V.V., Kostia U.S.

PREDICTION OF A CLINICAL COURSE OPTION FOR EARLY NEUROSYPHILIS IN HIV-INFECTED PATIENTS

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 664049, G. Irkutska. Yubileyny microdistrict, 100

The aim of the research. *Development of a method for individual prediction of the development of a regressing, stationary or progressive variant of the course of early neurosyphilis in HIV-infected patients in the nearest 5-year period.*

Materials and methods. *Using the methods of hyperspheres and potential functions, the prognostic significance of nine factors that presumably affect the course of the disease and the formation of three groups of patients was assessed. Then, using non-hierarchical grouping of points in a multidimensional space, adjusting the initial groups by condition, combining the corrected initial groups of points, and recognition by observation condition, the four most significant features were identified. Using the discriminant analysis method, discriminant equations were obtained for each of the three compact groups.*

Results. *Among the identified risk factors (blood RMP titer at admission, receiving antiretroviral therapy, clinical form of neurosyphilis) set gradations and numeric values. After that ,the prognostic coefficients F1, F2 and F3 are calculated using formulas and their numerical characteristics are compared, choosing the maximum value, which is used to assess the risk of developing a variant of the course of early neurosyphilis.*

Conclusion. *The use of the proposed method of prediction allows us to determine the regredient, stationary or progredient variant of the clinical course of early neurosyphilis.*

Key words: *early neurosyphilis, HIV infection, antiretroviral therapy*

Значительное увеличение регистрируемых случаев ВИЧ-инфекции, стабильно высокая регистрация клинических случаев раннего нейросифилиса и общий путь их передачи обусловливает неуклонный рост числа пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и нейросифилиса [1-3]. Тактика ведения таких пациентов может быть различной и иметь существенные вариации [4-6]. В данной ситуации становится очевидной необходимость разработки системы индивидуального прогнозирования вариантов клинического течения нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных с последующей разработкой алгоритма диагностических и лечебных мероприятий в зависимости от полученных результатов. Применение математических методов анализа данных анамнеза, клинических и лабораторных показателей с целью выявления наиболее информативных параметров является наиболее обоснованным.

Целью настоящей работы явилась разработка способа прогнозирования варианта клинического течения раннего нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных.

Материалы и методы. Данные не стандартизированы. Группа получена с применением метода К-средних. Для построения модели были использованы наиболее характерные пациенты. Данные обрабатывались в пакете STATISTICA 6.01 серийный номер AXXR010E749701FA.

На первом этапе оценка прогностической значимости данных анамнеза, клинического и лабораторного обследования проводилась с помощью комбинации методов гиперсфер и потенциальных функций. Выбранные нами методы характеризуются сочетанием элементов задач кластирования многомерных наблюдений по некоторому фиксированному списку свойств и элементов задачи распознавания образов методом потенциальных функций. Далее были сформированы группы, в пределах которых наблюдения по выбранному показателю находятся близко друг от друга, а наблюдения, представляющие другие группы, достаточно удалены. Для этого использовали метод неиерархического группирования точек многомерного пространства с помощью гиперсфер. Дальнейший алгоритм классификации объектов включал в себя четыре этапа. На первом этапе осуществлялось группирование точек многомерного пространства, на втором – корректировка начальных групп по условию, на третьем – объединение скорректированных начальных групп точек, на четвертом – распознавание по условию наблюдений, не вошедших в обучающую выборку, с присвоением распознаваемому объекту номера того класса, для которого выполняется условие.

При помощи вышеописанных методов были проанализированы данные анамнеза, клинико-лабораторные показатели характеристики 44 пациентов с ранним ВИЧ-ассоциированным нейросифилисом. При анализе данных одновременно обработке подвергался весь массив данных без предшествующего формирования по вариантам клинического течения ВИЧ-ассоциированного сифилитического менингита. Все анализируемые параметры предварительно оценивались по t-критерию Стьюдента. Далее полученные данные анализировались с помощью метода главных компонент. Это позволило сократить размерность пространства признаков и выявить ведущие факторы, влияющие на развитие типа клинического течения нейросифилиса среди ВИЧ-инфицированных пациентов.

В результате группирования из 9 основных рассматриваемых признаков, таких как форма клинического течения; тип течения; время, прошедшее от начала заболевания до момента постановки диагноза; титр РМП крови на момент поступления в стационар; титр РМП крови к моменту выписки из стационарного отделения; титр РМП крови через один год после выписки из стационарного отделения; КП ИФА IgG ликвора через один год после выписки из стационарного отделения; антиретровирусная терапия было выделено четыре наиболее значимых: форма клинического течения, РМП при поступлении, прием антиретровирусной терапии и РМП при выписке.

В ходе программы классификации было выделено 3 компактные группы, включающие 44 обследуемых. Первую группу преимущественно составляли пациенты с благоприятным вариантом течения нейросифилиса. Во второй группе в большинстве случаев наблюда-

лось стационарное течение. В третьей группе преобладали пациенты с прогредиентным типом течения.

Результаты и обсуждение. Представляем характеристику полученных компактных групп.

Первая группа. Пациенты из этой группы имели благоприятное течение заболевания. Неврологический дефект, приобретённый в результате заболевания, регрессировал на фоне проводимой терапии на протяжении всего периода наблюдения. Отличительными особенностями данной группы являлись: прием антиретровирусной терапии с момента постановки диагноза ВИЧ, низкие титры РМП крови при поступлении и формы клинического течения с маловыраженным неврологическим дефицитом или его отсутствием.

Вторая группа. У пациентов в данной группе отмечался стационарный тип течения. Приобретенные вследствие ВИЧ-ассоциированного сифилитического менингита дефекты нервной системы не восстанавливались после проведенной специфической антибиотикотерапии и после повторных курсов дополнительного лечения. Тем не менее, клинико-лабораторные показатели позволяли говорить об удовлетворительной санации ликвора и отсутствии нарастания неврологической симптоматики на протяжении всего периода наблюдения. Характерными особенностями этой группы являлось отсутствие приема антиретровирусной терапии у значительной части пациентов, более тяжелые клинические формы нейросифилиса при поступлении и значение титров РМП крови при поступлении превышало таковые в первой группе.

В состав третьей группы вошли ВИЧ-инфицированные пациенты с прогрессирующим типом течения раннего нейросифилиса. В этой группе, несмотря на проведенное лечение, неврологический дефект накапливался, и удовлетворительной санации ликвора не удавалось достичь даже после проведения дополнительных курсов специфической терапии. Неврологический дефект накапливался на протяжении всего времени наблюдения и в некоторых случаях приводил к летальному исходу. Подавляющее большинство среди таких пациентов отказалось от приема антиретровирусной терапии, вовлечение нервной системы в процесс специфического воспаления на момент поступления в стационарное отделение не вызывал сомнений, титр РМП крови при поступлении превышал значение 1:32.

Анализ выделенных компактных групп позволил сделать вывод о выраженной схожести между выделенными вариантами клинического течения и изучаемыми группами.

Для прогнозирования варианта течения раннего нейросифилиса среди ВИЧ-инфицированных пациентов был использован метод дискриминантного анализа.

Для каждой из трех компактных групп были получены дискриминантные уравнения. Принадлежность каждого обследуемого к конкретной группе решалась путем определения максимальной величины дискриминантной функции (F) в соответствующих дискриминантных уравнениях.

Способ прогнозирования развития регредиентного, стационарного или прогредиентного типа течения раннего нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов заключается в определении факторов риска из анамнеза жизни и клинико-лабораторных показателей (патент № 2697397 14.08.2019). Впервые проводится прогнозирование типа течения, обследуются пациенты с сочетанием раннего нейросифилиса и ВИЧ-инфекции; определяется титр РМП крови при поступлении; выясняется, принимает ли пациент антиретровирусную терапию, определяется клиническая форма нейросифилиса на момент поступления в стационарное отделение. Среди выявленных факторов риска устанавливают градации и числовые значения, после чего рассчитывают по формулам (1.1; 1.2; 1.3) прогностические коэффициенты F_1, F_2 и F_3 и сравнивают их числовые характеристики, выбирая максимальное значение, по которому и оценивают риск развития регредиентного, стационарного или прогредиентного варианта течения раннего нейросифилиса:

$$F_1 = -5{,}122 + 1{,}105 \times a_1 + 8{,}804 \times a_2 - 6{,}446 \times a_3 + 7{,}735 \times a_4 \quad (1.1);$$

$$F_2 = -28{,}648 + 27{,}425 \times a_1 + 22{,}372 \times a_2 + 0{,}601 \times a_3 + 7{,}478 \times a_4 \quad (1.2);$$

$$F_3 = -14{,}205 + 20{,}757 \times a_1 + 0{,}678 \times a_2 + 7{,}487 \times a_3 + 1{,}805 \times a_4 \quad (1.3),$$

где a_1 – форма клинического течения: асимптомный нейросифилис, сифилитическая гидроцефалия, сифилитическое поражение уха и глаза – 0; острый генерализованный сифилитический менингит, базальный сифилический менингит, менинговаскулярный нейросифилис, сифилитические невриты и полиневриты, ретробульбарный неврит – 1;

a_2 – титр РМП крови на момент поступления в стационар <1:128 – 0; > 1:128 – 1;

a_3 – антиретровирусная терапия: пациент принимает антиретровирусные препараты – 0, пациент не принимает антиретровирусную терапию – 1;

a_4 – значение РМП при выписке: значение РМП при поступлении больше значения РМП при выписке – 0, значение РМП при выписке больше или равно значению РМП при поступлении – 1.

При значении $F_{1>}F_2$,$F_{1>}F_3$ прогнозируют регредиентный вариант течения заболевания.

При значении $F_{2>}F_1$, $F_{2>}F_3$ прогнозируют стационарный вариант течения заболевания.

При значении $F_{3>}F_1$,$F_{3>}F_2$ прогнозируют прогредиентный вариант течения заболевания.

Предложенный способ прогнозирования варианта развития регредиентного, стационарного или прогредиентного варианта течения заболевания иллюстрируется нижеследущими примерами.

Пример 1. Больной Ю., 1983 г. р. Диагноз: Ранний асимптомный ВИЧ-ассоциированный сифилитический менингит (2012 г.).

У данного больного ретроспективно, используя данные амбулаторной карты, были определены следующие показатели факторов риска: форма клинического течения – асимптомный нейросифилис ($a_{1=}$ 0), РМП при поступлении 4+1:2 ($a_{2=}$ 0), пациент принимает антиретровирусную терапию ($a_{3=}$ 0), РМП при выписке отрицательная ($a_{4=}$ 0),

$F_1 = – 5{,}122 + 1{,}105 \times a_1 + 8{,}804 \times a_2 – 6{,}446 \times a_3 + 7{,}735 \times a_4$;

$F_1 = – 5{,}122 + 1{,}105 \times 0 + 8{,}804 \times 0 – 6{,}446 \times 0 + 7{,}735 \times 0 = – 5{,}122$;

$F_2 = – 28{,}648 + 27{,}425 \times a_1 + 22{,}372 \times a_2 + 0{,}601 \times a_3 + 7{,}478 \times a_4$;

$F_2 = – 28{,}648 + 27{,}425 \times 0 + 22{,}372 \times 0 + 0{,}601 \times 0 + 7{,}478 \times 0 = – 28{,}648$;

$F_3 = – 14{,}205 + 20{,}757 \times a_1 + 0{,}678 \times a_2 + 7{,}487 \times a_3 + 1{,}805 \times a_4$;

$F_3 = – 14{,}205 + 20{,}757 \times 0 + 0{,}678 \times 0 + 7{,}487 \times 0 + 1{,}805 \times 0 = – 14{,}205$;

$– 5{,}122 > – 14{,}205 > – 28{,}648$.

Следовательно, максимальное значение имеет F_1. У пациента Ю. высокая доля вероятности регредиентного типа течения раннего нейросифилиса. В 2015 году пациент был снят с динамического наблюдения согласно клиническим рекомендациям.

Пример 2. Больной К., 1988 г. р. Диагноз: ВИЧ-ассоциированный ранний нейросифилис. Сифилитическая гидроцефалия (2011 г.).

У данного больного ретроспективно, используя данные амбулаторной карты, были определены следующие показатели факторов риска: форма клинического течения – сифилитическая гидроцефалия ($a_{1=}$ 1), РМП при поступлении 4+1:128 ($a_{2=}$1), пациент принимает антиретровирусную терапию ($a_{3=}$0), РМП при выписке отрицательная 4+ 1:2($a_{4=}$ 0),

$F_1 = – 5{,}122 + 1{,}105 \times a_1 + 8{,}804 \times a_2 – 6{,}446 \times a_3 + 7{,}735 \times a_4$;

$F_1 = – 5{,}122 + 1{,}105 \times 1 + 8{,}804 \times 1 – 6{,}446 \times 0 + 7{,}735 \times 0 = 4{,}787$;

$F_2 = – 28{,}648 + 27{,}425 \times a_1 + 22{,}372 \times a_2 + 0{,}601 \times a_3 + 7{,}478 \times a_4$;

$F_2 = – 28{,}648 + 27{,}425 \times 1 + 22{,}372 \times 1 + 0{,}601 \times 0 + 7{,}478 \times 0 = 21{,}149$;

$F_3 = – 14{,}205 + 20{,}757 \times a_1 + 0{,}678 \times a_2 + 7{,}487 \times a_3 + 1{,}805 \times a_4$;

$F_3 = – 14{,}205 + 20{,}757 \times 1 + 0{,}678 \times 1 + 7{,}487 \times 0 + 1{,}805 \times 0 = 7{,}23$;

$21{,}149 > 7{,}23 > 4{,}787$.

Следовательно, максимальное значение имеет F_2. У пациента К. высокая доля вероятности стационарного типа течения раннего нейросифилиса. До настоящего времени пациент находится под динамическим наблюдением. РМП крови остается положительной. ИФА ликвора без динамики. Нарастания неврологического дефицита не происходит.

Пример 3. Больной Р., 1991 г. р. Диагноз: ВИЧ-ассоциированный ранний нейросифилис. Ретробульбарный неврит (2011 г.).

У данного больного ретроспективно, используя данные амбулаторной карты, были определены следующие показатели факторов риска: форма клинического течения – ретробульбарный неврит ($a_{1=}$ 1), РМП при поступлении 4+1:4 ($a_{2=}$ 0), пациент не принимает антиретровирусную терапию ($a_{3=}$ 1), РМП при выписке отрицательная 4+1:2($a_{4=}$ 0),

$F_1 = – 5,122 + 1,105 \times a_1 + 8,804 \times a_2 – 6,446 \times a_3 + 7,735 \times a_4;$

$F_1 = – 5,122 + 1,105 \times 1 + 8,804 \times 0 – 6,446 \times 1 + 7,735 \times 0 = -10,463$

$F_2 = – 28,648 + 27,425 \times a_1 + 22,372 \times a_2 + 0,601 \times a_3 + 7,478 \times a_4;$

$F_2 = – 28,648 + 27,425 \times 1 + 22,372 \times 0 + 0,601 \times 1 + 7,478 \times 0 = -0,622;$

$F_3 = – 14,205 + 20,757 \times a_1 + 0,678 \times a_2 + 7,487 \times a_3 + 1,805 \times a_4;$

$F_3 = – 14,205 + 20,757 \times 1 + 0,678 \times 0 + 7,487 \times 1 + 1,805 \times 0 = 14,039;$

14,039>14,039>14,039.

Следовательно, максимальное значение имеет F_3. У пациента Р. высокая доля вероятности прогредиентного типа течения раннего нейросифилиса. До настоящего времени пациент находится под динамическим наблюдением. РМП крови остается положительной. ИФА ликвора с негативной динамикой. Пациент регулярно проходит курсы дополнительного лечения, несмотря на это, происходит неуклонное прогрессирование заболевания и накопление неврологического дефекта. К 2017 году острота зрения снизилась до цветоощущения. Появилась «пирамидная» неврологическая симптоматика.

Оценка предложенного способа прогнозирования проводилась в обучающей выборке. Точность прогнозирования варианта клинического течения раннего нейросифилиса у ВИЧ-позитивных больных составляет 95,5%.

Выводы. Использование предлагаемого способа прогнозирования позволяет определить регредиентный, стационарный или прогредиентный вариант клинического течения раннего нейросифилиса у конкретного ВИЧ-инфицированного больного, что будет способствовать повышению эффективности профилактических и лечебных мероприятий в группах пациентов с высоким риском регредиентного и стационарного вариантов течения нейросифилиса.

Список литературы:

1. Катунин Г.Л., Мелехина Л.Е., Фриго Н.В. и др. Состояние заболеваемости нейросифилисом в Российской Федерации. Сборник тезисов XI съезда дерматовенерологов и косметологов. Екатеринбург. 2011. 350
2. Катунин Г.Л., Фриго Н.В., Ротанов С.В. и др. Анализ заболеваемости и качества лабораторной диагностики нейросифилиса в Российской Федерации //Вестник дерматологии и венерологии. 2011. 3. 18-26.
3. Кубанова А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А. и др. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматологами на территории Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2010. 5. 4-21.
4. Родиков М. В. Нейросифилис. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2009.109 (2). 78-81
5. Родиков М.В., Шпрах В.В. Состояние цереброспинальной жидкости у больных ранним и поздним нейросифилисом. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. 5. 15-17.
6. Arendt G., NoltingT. Neurological complications of HIV infection. Nervenarzt. 2008. Bd. 79. 12. 1449-1462.

References:

1. Katunin G. L. etc. Condition of incidence of neurosyphilis in the Russian Federation. Sourcebook of theses of the XI congress of dermatovenerologists and cosmetologists. Yekaterinburg, 2011. 350. in Russian.
2. Katunin G.L. Frigo N.V., Rotanov S.V., etc. The analysis of incidence and quality of laboratory diagnostics of neurosyphilis in the Russian Federation. Messenger of dermatology and venereology. 2011. 3. 18-26. in Russian.

3. Kubanova A.A. Forest I.N., Kubanov A.A., Melekhina L.E., Kaspirovich M. A. The analysis of an epidemiological situation and the loudspeaker of incidence of infections, sexually transmitted, and dermatologists in the territory of Russian Federation. Messenger of dermatology and venereology. 2010. 5. 4–21. in Russian.
4. Rodikov M.V. Neyrosifilis. Magazine of neurology and psychiatry named after S.S. Korsakov. 2009. 109 (2). 78-81. in Russian.
5. Rodikov M.V., Shprah V.V. The State of the cerebrospinal fluid from patients with early and late neurosyphilis. Sibirskij medicinski jzurnal (Irkutsk). 2009. 5. 15 –17. in Russian.
6. Arendt G, Nolting T. Neurological complications of HIV infection. Nervenarzt. 2008. 79 (12). 1449-1462.