

616.2-002.5-037

Воробьева О.А., Зоркальцева Е.Ю., Михалевич И.М.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ*Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Иркутск, Россия*

Цель исследования. Разработать прогностическую модель исходов туберкулеза органов дыхания (ТОД) для впервые выявленных больных.

Материалы и методы. Исследованы ретроспективные данные 370 амбулаторных карт пациентов с туберкулезом органов дыхания, состоящих под наблюдением во II и III группах диспансерного учета в противотуберкулезном диспансере г. Иркутска. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью критерия Стьюдента (t) и Фишера (F). Отбор информативных признаков и получение решающих правил для построения прогностической модели проводили с помощью многомерного дискриминантного анализа.

Результаты. При проведении анализа 370 амбулаторных карт пациентов с туберкулезом органов дыхания, состоящих во II и III группах диспансерного учета, были отобраны информативные признаки, определена степень их влияния на течение заболевания и построена модель для прогнозирования исходов ТОД у впервые выявленных больных. Полученные решающие уравнения с высокой степенью точности (82,2 %) позволяют определить вероятный вариант течения туберкулеза легких для каждого впервые выявленного пациента.

Заключение. Разработан максимально простой и точный в использовании алгоритм прогноза исхода туберкулеза легких, который может применяться для целенаправленного отбора впервые выявленных больных, имеющих потенциально высокий риск неблагоприятного исхода заболевания.

Ключевые слова: туберкулез, прогнозирование, факторы риска неблагоприятного исхода туберкулеза.

*Vorob'yeva O.A., Zorkal'ceva E.YU., Mikhalevich I.M.***THE POSSIBILITY OF MAKING A PREDICTION OF DISADVANTAGEOUS FORECAST FOR THE PATIENTS WHO WERE IDENTIFIED FOR THE FIRST TIME TO BE INFECTED WITH TUBERCULOSIS OF THE RESPIRATORY SYSTEM***Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – the Branch of the State Budgetary Education Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Further Professional Education” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Irkutsk, Russia,*

The aim of the research. To create a prognostic model of tuberculosis outcomes for respiratory system of newly diagnosed patients.

Materials and methods. The data of 370 patients with respiratory tuberculosis under the observation in the TB of Irkutsk from II and III dispensary groups were investigated. For the estimation of results' authenticity Student's test (t) and Fisher's test (F) were used. The regulations and features for making a prognostic model were chosen using a polydimensional discriminant analysis.

Results. During the analysis of 370 patients with respiratory tuberculosis under the observation in the TB of Irkutsk from II and III dispensary groups, the informative features were selected. Also the degree of their influence on the course of the disease was identified. The model for the forecasting of the outcome of newly diagnosed patients with tuberculosis was built. These methods help to identify a possible variant of the disease course with a high level of accuracy (82.2 %) for each specific newly diagnosed patient.

Conclusion. The most simple and accurate algorithm for predicting the outcome of pulmonary tuberculosis was create. It can be used for selection of newly identified patients with potentially high risk of adverse outcome of the disease.

Key words: tuberculosis, prognosis, risk factors for an adverse outcome of tuberculosis.

Показатели эффективности лечения больных туберкулезом в РФ недостаточно высоки. Ежегодно неизлеченными остаются более 50 % больных, взятых на учет в предыдущем году, летальность впервые выявленных больных туберкулезом составляет более 5 %, а боль-

ных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) – более 13 % [4, 7]. На эффективность лечения больных туберкулезом влияют многие факторы: сроки выявления и своевременность начатого лечения, характер специфической терапии, наличие сопутствующей патологии, состояние иммунных механизмов защиты и устойчивость физиологических функций органов и систем, наличие неблагоприятных социально-бытовых условий, лекарственная чувствительность микобактерий туберкулеза (МБТ), злоупотребление алкоголем и другими видами наркотических веществ, курение табака, приверженность больных к лечению и отсутствие эффективных механизмов, обеспечивающих удержание больных на лечении во время длительного курса химиотерапии [1, 2, 3, 5, 6]. Выделение наиболее значимых факторов и возможность прогнозирования исходов заболевания является чрезвычайно важной задачей для врача-фтизиатра.

Цель исследования – разработать прогностическую модель целенаправленного отбора впервые выявленных больных с туберкулезом органов дыхания для программы мероприятий, снижающих риск неблагоприятного исхода заболевания.

Материалы и методы исследования. Для решения задачи было проведено ретроспективное когортное исследование, в которое было включено 370 амбулаторных карт пациентов с туберкулезом органов дыхания, состоящих под наблюдением в противотуберкулезном диспансере г. Иркутска в 2014 году во II (хронические формы туберкулеза) и III (клиническое излечение) группах диспансерного учета (ДУ). Исследование одобрено локальным этическим комитетом Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиалом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ. Средний возраст пациентов, состоящих во II группе диспансерного учета (ДУ), составил 45 лет ($\sigma = 14,47$), в III группе – 43 года ($\sigma = 12,28$). Установлено характерное для больных туберкулезом преобладание мужчин (3,9 : 1) во II и (2 : 1) в III группе.

При построении прогностической модели вероятных исходов лечения больных с впервые установленным диагнозом туберкулеза органов дыхания (ТОД) в число изучаемых параметров вошли: социально-демографические характеристики пациентов; клинкорентгенологические данные на момент взятия на ДУ; формирование больших или малых остаточных изменений после окончания курса эффективной химиотерапии (для больных из III группы ДУ); микробиологические характеристики возбудителя; организация курса лечения; эффективность лечения. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ BIOPSTAT и Statistica 6.0. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента (t) и Фишера (F) для нормально распределенных признаков. Отбор информативных признаков и получение решающих правил в виде линейных классификационных функций (ЛКФ) и канонических линейных дискриминантных функций (КЛДФ) для построения прогностической модели проводили с помощью многомерного дискриминантного анализа (Михалевич И. М., 2015). Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Предварительные результаты лечения 370 пациентов, наблюдавшихся на момент анализа во II и III группе ДУ, были оценены через год от момента первичного выявления туберкулеза легких по основным критериям – прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада. При прочих равных условиях, уже к концу основного курса противотуберкулезной химиотерапии у больных из III группы частота прекращения бактериовыделения ($p < 0,01$, t-критерий = 18,3) и закрытия полостей распада ($p < 0,01$, t-критерий = 18,6) в легких была выше по сравнению с больными из II группы.

Проведенный анализ выявил высокую частоту и степень ассоциативных связей неблагоприятного течения и исходов у больных туберкулезом легких с такими факторами, как:

- 1) распространенность процесса ($p < 0,01$, t-критерий = 8,8) и деструкция легочной ткани ($p < 0,01$, t-критерий = 3,9), с развернутой клинической картиной заболевания в виде синдрома интоксикации ($p < 0,01$, t-критерий = 3,9) и локальных симптомов ($p < 0,01$, t-критерий = 6,9), ФКТ, как первичная форма заболевания ($p < 0,01$, t-критерий = 8,4);
- 2) табакокурение, алкогольная и наркотическая зависимость ($p < 0,01$, t-критерий = 9,3);

- 3) сопутствующие заболевания ($p < 0,01$, t-критерий = 3,0), в том числе сочетание ВИЧ-инфекции и гепатита ($p < 0,01$, t-критерий = 2,9);
- 4) лекарственная устойчивость (ЛУ) ($p < 0,01$, t-критерий = 3,8), к отдельным противотуберкулезным препаратам – Стрептомицину ($p < 0,01$, t-критерий = 4,6), Изониазиду ($p < 0,01$, t-критерий = 4,7), Рифампицину ($p < 0,01$, t-критерий = 4,6), Этамбутолу ($p < 0,05$, t-критерий = 2,5) и сочетание в виде МЛУ ($p < 0,01$, t-критерий = 4,6);
- 5) прерванный курс химиотерапии ($p < 0,01$, t-критерий = 5,1).

Для определения долевого вклада каждого фактора в формирование неблагоприятного исхода течения туберкулеза легких у впервые выявленных больных исходные данные по каждой группе больных были стандартизированы. Из перечисленных факторов дискриминантному анализу были подвергнуты только те признаки (в соответствии с вышеприведенной анкетой), по которым можно было определить у больного туберкулез органов дыхания сразу при выявлении. Долевой вклад каждого фактора в вероятность неблагоприятного течения ТОД у впервые выявленных больных в порядке их значимости приведен в таблице 1.

Таблица 1

Информативность факторов неблагоприятного течения ТОД у впервые выявленных больных

Фактор	Критерий Фишера	P	Вклад (%)
Табако-, алкогольная и наркотическая зависимость	133,4304	0,000000	25,0
Наличие полостей распада	25,6882	0,000001	12,0
ЛУ к рифампицину	23,4400	0,000002	11,5
1- или 2 сторонний процесс	19,2749	0,000016	11,0
Диагноз при взятии на учет	16,7054	0,000056	10,0
Хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ)	9,4489	0,002299	7,9
Пол	3,4390	0,054616	4,5

Проведенное ранжирование показало, что наиболее информативным признаком для определения прогноза неблагоприятного течения ТОД является наличие у больного табакокурения, алкогольной и наркотической зависимости. Второе место по значимости занимает наличие полости распада в легочной ткани, третье – наличие ЛУ к рифампицину, как маркеру МЛУ. Также повышающими риск неблагоприятного исхода ТОД явились такие факторы, как не проведенное оперативное лечение и ЛУ к изониазиду. Их вклад в прогноз неблагоприятного течения туберкулеза легких у впервые выявленных больных составили 10,1 и 8,0 % соответственно. Однако эти факторы не были учтены при построении модели, поскольку сведения об этих факторах отсутствуют при первичном выявлении больных.

С помощью дискриминантного анализа рассчитаны коэффициенты линейной классификационной функции (ЛКФ) и классификационной матрицы и построена модель для прогнозирования исходов ТОД у впервые выявленных больных. Коэффициенты линейных классификационных функций приведены в таблице 2, а также в виде классических формул ниже.

Таблица 2

Коэффициенты линейных классификационных функций

Переменная	Функции классификации	
	II группа ДУ	III группа ДУ
Пол	-0,15442	0,15027
Диагноз при взятии на учет	0,40213	-0,29999
1- или 2 сторонний процесс	0,39959	-0,36206
Полость распада	-0,51024	0,35563
ЛУ к рифампицину	-0,43952	0,36161
ХНЗЛ	0,25069	-0,26083
Табакокурение, алкогольная и наркотическая зависимость	-1,08768	0,93126
Константа	-1,42279	-1,04185

$$F_1 = -1,422 - 0,154 \times x_1 + 0,402 \times x_2 + 0,399 \times x_3 - 0,510 \times x_4 - 0,439 \times x_5 + 0,250 \times x_6 - 0,087 \times x_7;$$

$$F_2 = -1,041 + 0,150 \times x_1 - 0,299 \times x_2 - 0,362 \times x_3 + 0,355 \times x_4 + 0,361 \times x_5 - 0,260 \times x_6 + 0,931 \times x_7,$$

где x_1 – пол;

x_2 – диагноз при взятии на учет;

x_3 – 1- или 2-сторонний процесс;

x_4 – полость распада;

x_5 – устойчивость к R;

x_6 – ХНЗЛ;

x_7 – табакокурение, алкогольная и наркотическая зависимость.

Произведя необходимый расчет по указанным формулам, определяем вероятный вариант течения туберкулеза легких у впервые выявленного больного.

Если $F_1 > F_2$, то наиболее вероятно, что исходом данного заболевания для впервые выявленного больного будет хронизация туберкулезного процесса и по окончании основного курса химиотерапии больной будет переведен во II группу ДУ.

Если $F_1 < F_2$, то наиболее вероятно, что исходом данного заболевания для впервые выявленного больного будет клиническое излечение туберкулезного процесса и по окончании основного курса химиотерапии больной будет переведен в III группу ДУ.

Точность диагностики по решающим правилам в среднем оказалась остаточной высока и составила 82,2 %, в том числе для больных из II группы ДУ – 80,1%, из III группы ДУ – 83,9 %.

Выводы.

1. Проведенный анализ позволил разработать максимально простой в использовании и достаточно точный алгоритм прогноза исхода заболевания, применимый в первые дни обследования пациента и установления диагноза.
2. Построение прогностической модели в короткий срок возможно при условии наличия в лаборатории экспресс-методов (Gene Xpert), позволяющих определять ЛУ к рифампицину.
3. Разработанная прогностическая модель может служить фактором целенаправленного отбора впервые выявленных больных с ТОД для проведения мероприятий, формирующих приверженность лечению у таких больных и снижающих риск неблагоприятного исхода заболевания.

Литература:

1. Абилов А.У., Мухтаров Д.З. Факторы риска и исходы у больных казеозной пневмонией. Туберкулез и болезни легких. 2015. 6. 12.
2. Батыршина Я.Р., Петренко Т.И. Факторы, ассоциированные с прерыванием курса полихимиотерапии у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез и болезни легких. 2015. 6. 26-27.
3. Кондаков С.Н., Винокуров М.К. Анализ результатов анонимного анкетирования впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез и болезни легких. 2015. 7. 72-73.
4. Нечаева О.Б., Скачкова Е.И., Кучерявая Д.А. Мониторинг туберкулеза в Российской Федерации. Туберкулез и болезни легких. 2013. 12. 40-49.
5. Хакимов М.А., Садыков А.С. Сопутствующая патология у больных туберкулезом легких. Туберкулез и болезни легких. 2015. 6. 165-166.
6. Цыбикова Э.Б. Неудачи в лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких. Туберкулез и болезни легких. 2011. 5. 217-218.
7. Шилова М.В. Совершенствование системы диспансерного наблюдения контингентов противотуберкулезных учреждений на основе персонального мониторинга пациентов с применением компьютерных технологий (обоснование и условия выполнения). Туберкулез и болезни легких. 2014. 7. 8-15.

References:

1. Abilov A.U., Mukhtarov D.Z. Risk factors and outcomes of patients with caseous pneumonia. Tuberculosis and lung diseases. 2015. 6. 12. in Russian.
2. Batyrshina Ya.R., Petrenko T.I. Factors associated with the interruption of the course of poly-chemotherapy of patients with multiple and broad drug resistance tuberculosis. Tuberculosis and lung diseases. 2015. 6. 26-27. in Russian.
3. Kondakov S.N., Vinokurov M.K. Analysis of the results of anonymous questionnaire of newly diagnosed tuberculosis of lungs with multiple drug-resistant pathogens. Tuberculosis and lung diseases. 7. 7. 72-73. in Russian.
4. Nechaeva O.B., Skachkova E.I., Kucheryavaya D.A. Monitoring of tuberculosis in the Russian Federation. Tuberculosis and lung diseases. 2013. 12. 40-49. in Russian.
5. Khakimov M.A., Sadykov A.S. Concomitant pathology of patients with pulmonary tuberculosis. Tuberculosis and lung diseases. 2015. 6. 165-166. in Russian.
6. Tsybikova E.B. Failures in the treatment of newly diagnosed patients with destructive pulmonary tuberculosis. Tuberculosis and lung diseases. 2011. 5. 217-218. in Russian.
7. Shilova M.V. Improvement of the system of dispensary observation of contingents of anti-tuberculosis institutions on the basis of personal monitoring of patients using computer technologies (justification and conditions of implementation). Tuberculosis and lung diseases. 2014. 7. 8-15. in Russian.