

**О. С. Шевченко, О. О. Говардовська, О. А. Наконечна,
О. В. Арсен'єв**
**ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ
У ІНТЕНСИВНУ ФАЗУ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ
З УРАХУВАННЯМ ПОЧАТКОВИХ ПОКАЗНИКІВ НЕОПТЕРІНУ
У СИРОВАТЦІ КРОВІ**

*Харківський національний медичний університет
Харківський національний медичний університет
Національний фармацевтичний університет*

Прогнозування перебігу та результатів лікування у хворих на туберкульоз (ТБ) є важливим елементом боротьби з хворобою та запорукою підвищення ефективності лікування (ЕЛ). Результати прогнозування можуть бути застосовані для обґрунтування планованого продовження або розширення стандартної схеми лікування, своєчасної корекції режиму антимікобактеріальної терапії (АМБТ), відбору пацієнтів на хірургічне лікування, тощо. Одними з найбільш важливих критеріїв ЕЛ є конверсія бактеріовиділення та закриття порожнин розпаду у легеневій тканині. Відповідно до сучасних літературних джерел, як моніторингові індикатори та предиктори ЕЛ розглядаються показники гострого та хронічного запалення, стану імунітету і метаболізму та ін.

Метою дослідження було розробити модель прогнозування ЕЛ ТБ легень у інтенсивну фазу (ІФ) АМБТ з використанням початкових значень вмісту неоптерину у сироватці крові та інших показників крові.

Матеріал та методи

У дослідженні взяли участь 41 хворий на активний ТБ легень, зареєстрованих за 1 та 2 категорією, які отримували лікування згідно діючого на момент реєстрації наказу МОЗ України від 04.09.2014 р. №620 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі». Хворих було розподілено на дві групи. До першої групи увійшли 15 пацієнтів з позитивним ефектом лікування наприкінці 2-х місяців ІФ АМБТ. У цих пацієнтів визначалася конверсія бактеріовиділення, заживлення деструкції легеневої тканини або позитивна динаміка визначена променевими дослідженнями, значне зменшення клінічних симптомів, збільшення маси тіла. До другої групи увійшли 26 пацієнтів з уповільненим ефектом лікування, коли конверсія мокротиння та заживлення деструкції легеневої тканини відбувалися після 90-120 доз АМБТ, та відповідно ІФ була продовжена, а також з негативним ефектом, коли після 120 доз ІФ встановлена «Невдача лікування», відповідно до наказу № 620. Усі пацієнти перебували на лікуванні та під диспансерним наглядом у Обласному протитуберкульозному диспансері №1 та Обласній туберкульозній лікарні №1.

Збір діагностичного матеріалу проводили на початку АМБТ. Оцінюванню в якості показників для створення моделі прогнозування, підлягали результати розгорну-

того клінічного аналізу крові (кількість еритроцитів, лейкоцитів, еозинофілів, паличкоядерних лейкоцитів, сегментоядерних лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів, гемоглобіну, ШОЕ), а також результати додатково проведених аналізів — визначення вмісту у сироватці крові неоптерину, серомукоїдів.

Вміст неоптерину у сироватці крові хворих на ТБ визначали за допомогою Awareness Technology Stat Fax 303 Plus Microstrip Reader (США) з використанням стандартного набору реактивів «Neopterin-96» виробництва «IBL» (Німеччина), методом конкурентного імуоферментного аналізу. Вміст серомукоїдів визначався спектрофотометричним методом на стандартних наборах, вироблених «Реагент» (Україна).

На першому етапі аналізу застосовувався непараметричний критерій χ^2 Пірсона, який дозволив врахувати нелінійні ефекти. На другому етапі для класифікації пацієнтів по групах використовувався кореспондентський аналіз (аналіз відповідностей). Статистична обробка даних проходила з використанням програмного забезпечення Statistica 6.1 (StatSoft).

Результати дослідження

Серед вивчених показників було виділено 3, які мали порогове значення і відповідно могли перетворюватися в інформативні дихотомічні показники — кількість лімфоцитів у лейкоцитарній формулі, вміст неоптерину та серомукоїдів у сироватці крові. Початкові кількісні показники були перетворені в дихотомічні зі значеннями 0 - менше порогового значення, 1 — більше порогового значення. Вихідний кількісний показник перетворювався в дихотомічний зі значеннями: 0 - якщо був характерний для 1-ї групи, 1 - 2-ї групи (табл. 1).

Статистично значущі коди ($p < 0,05$) відмінностей в групах перевірялися за допомогою критерію χ^2 і таблиці

Таблиця 1
Порогові значення показників для 1-2 груп

Показник	Порогові значення (коди)	Група 1 ($n_1=15$)	Група 2 ($n_2=26$)	χ^2 (p)
неоптерін, нмоль/л:	$\leq 10,3 - (0)$ $> 10,3 - (1)$	10 5	9 17	3,93 ($p=0,047$)
лімфоцити, 10^9 л^{-1}	$< 1,2 - (1)$ $\geq 1,2 - (0)$	2 13	16 10	8,98 ($p=0,0027$)
серомукоїди, S-N:	$< 6 - (0)$ $\geq 6 - (1)$	11 4	9 17	5,707 ($p=0,0169$)

Таблиця вводу: 8×8 матриця Берта

Таблиця 2

	група: 1	група: 2	лімфоцити: 0	лімфоцити: 1	неоптерін: 0	неоптерін: 1	серомукоїди: 0	серомукоїди: 1	Всього
група:1	15	0	13	2	10	5	11	4	60
група:2	0	26	10	16	9	17	9	17	104
лімфоцити:0	13	10	23	0	12	11	15	8	92
лімфоцити:1	2	16	0	18	7	11	5	13	72
неоптерін:0	10	9	12	7	19	0	9	10	76
неоптерін:1	5	17	11	11	0	22	11	11	88
серомукоїди:0	11	9	15	5	9	11	20	0	80
серомукоїди:1	4	17	8	13	10	11	0	21	84
Всього	60	104	92	72	76	88	80	84	656

ць спряженості 2×2. Для класифікації пацієнтів за групами використовувався кореспондентський аналіз (аналіз відповідностей).

Для кореспондентського аналізу використовувалася багатовимірна чотирьохвхідна таблиця частот для трьох дихотомічних предикторів і двох груп класифікації, яка перетворювалася в 8×8 мірну матрицю Берта (Табл. 2).

За допомогою багатовимірного кореспондентського аналізу можна представити вміст матриці Берта в вигляді точок, які відповідають рядкам і стовпцям таблиці, в просторі меншої розмірності. У нашому випадку при початковій восьмивимірній розмірності простору, виявилось достатньо розглядати лише 3 вимірювання при кумулятивному внеску в інерцію не менше 91,14 %. Були розраховані координати вихідних 8 точок у трьохвимірному просторі та нормовані відстані між ними.

Беручи до уваги умову нормування ймовірностей, можна записати вираз для повної ймовірності події «приналежність до першої групи — ЕЛ у ІФ» або події «приналежність до другої групи — подовження ІФ або Невдача лікування» як суму умовних ймовірностей, які визначаються виразами:

$P(\text{група: 1}) = a_{11} \text{ «лімфоцити»} + a_{12} \text{ «неоптерін»} + a_{13} \text{ «серомукоїди»};$

$P(\text{група: 2}) = a_{21} \text{ «лімфоцити»} + a_{22} \text{ «неоптерін»} + a_{23} \text{ «серомукоїди»},$

де показники приймають значення 0–1, а коефіцієнти a_{ij} — це нормовані зворотні відстані між точками груп і показниками.

Підставляючи числові значення у вирази для повних ймовірностей, отримаємо: $\Delta P = 0,27 - 0,19 \text{ «лімфоцити»} - 0,15 \text{ «неоптерін»} - 0,2 \text{ «серомукоїди»}.$

Таким чином, якщо $\Delta P > 0$, то пацієнт відноситься до першої групи, в іншому випадку — до другої.

Приклади прогнозування:

Показники хворого на ТБ з групи 1:

Неоптерин = 10,5 нмоль/л або 1; Лімфоцити = 1,89 або 0; Серомукоїди = 1,7 S–N або 0.

$\Delta P = 0,27 - 0,19 \text{ «лімфоцити»} - 0,15 \text{ «неоптерін»} - 0,2 \text{ «серомукоїди»} = 0,27 - 0,19 \cdot 0 - 0,15 \cdot 1 - 0,2 \cdot 0 = 0,12.$

Таким чином, згідно з запропонованим розрахунком, хворий належить до першої групи.

Показники хворого на ТБ з групи 2:

Неоптерин = 22 нмоль/л або 1; Лімфоцити = 2,33 або 0; Серомукоїди = 10,5 S–N або 1.

$\Delta P = 0,27 - 0,19 \text{ «лімфоцити»} - 0,15 \text{ «неоптерін»} - 0,2 \text{ «серомукоїди»} = 0,27 - 0,19 \cdot 0 - 0,15 \cdot 1 - 0,2 \cdot 1 = -0,08 < 0.$

Таким чином, хворий належить до другої групи.

Висновки

1. З усього спектру вивчених клінічних, біохімічних та імунологічних показників, що були визначені на початковому етапі терапії у пацієнтів з ТБ легень, виділено три найбільш інформативні показники — це вміст лімфоцитів, неоптерину та серомукоїдів у сироватці крові, що можуть бути використані як предиктори ЕЛ ТБ легень у ІФ АМБТ.

2. Враховуючи нелінійні ефекти були розраховані порогові значення вказаних предикторів ЕЛ ТБ легень у ІФ АМБТ, що склали 10,3 нмоль/л для неоптерину, $1,2 \times 10^9$ л лімфоцитів та 6 S–N для серомукоїдів.

3. Методом кореспондентського аналізу була виведена формула прогнозування ЕЛ ТБ легень у ІФ АМБТ, апробація формули показала високу точність прогнозування (> 80 %) для позитивного та подовженого або негативного ефекту лікування, тобто для першої та другої групи пацієнтів, що дозволяє рекомендувати використання запропонованої моделі у практичній діяльності лікарів-фтизіатрів.