

ПОСТРОЕНИЕ ИНТЕГРАЛЬНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ФАКТОРОВ РИСКА НЕЭФФЕКТИВНОГО ИСХОДА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ

ПЬЯНЗОВА Т.В.¹, КАГАН Е.С.², АБРОСЬКИНА А.А.²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

ORIGINAL ARTICLE

AN INTEGRATED SYSTEM FOR PREDICTION OF ADVERSE OUTCOME DURING ANTI-TUBERCULOSIS TREATMENT

TATIANA V. PIANZOVA¹, ELENA S. KAGAN², ANASTASIA A. ABROS'KINA²

¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056),
Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo State University (6, Krasnaya Street, Kemerovo, 650000), Kemerovo,
Russian Federation

Резюме

Цель. Разработка методики комплексной оценки риска неблагоприятного исхода туберкулеза на основании медицинских и социальных факторов.

Материалы и методы. На основании оценки результатов курса химиотерапии 10398 больных туберкулезом разработана методика прогнозирования неблагоприятного исхода лечения, включающая 14 независимых социальных и медицинских факторов. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа состояла из 7249 пациентов, пролеченных эффективно; 2-я группа состояла из 3149 пациентов с неэффективным исходом химиотерапии.

Результаты. Факторы представлены в виде таблиц с градацией и значениями интегрированной оценки риска неэффективного исхода заболевания, рассчитаны прогностические коэффициенты. Предложено разбиение диапазона изменения интегрального показателя риска на поддиапазоны, позволяющие классифицировать пациентов по разной степени риска.

Заключение. Данная методика предлагается к использованию для оценки риска неблагоприятного исхода лечения туберкулеза уже при его выявлении.

Ключевые слова: туберкулез, эффективность лечения, факторы риска.

Abstract

Aim: To develop a comprehensive method for evaluating the risk of an adverse outcome during anti-tuberculosis (anti-TB) treatment.

Materials and Methods: We recruited 10,398 adult patients with either primary pulmonary TB or TB relapse. All patients were divided into 2 groups: 7,249 patients with a favorable outcome and 3,149 patients with an adverse outcome. We

then assessed a number of social and medical factors which could be significant predictors of an adverse outcome. For the statistical analysis, we used the likelihood ratio (LR) method.

Results: All variables were stratified into levels or classes. We then calculated LR for each level or class and further calculated diagnostic ratios for the integrated evaluation of each factor in predicting the adverse outcome.

◀ English

Conclusions: Our original integrated system may assist in calculating the risk of an adverse outcome during anti-TB treatment.

Keywords: tuberculosis, treatment efficacy, risk factors

Введение

Социальные и медицинские характеристики больных туберкулезом выделяются среди наиболее значимых при неблагоприятном исходе заболевания [1]. Известны различные варианты использования оценки риска во фтизиатрии: от прогнозирования эпидемической ситуации [2] до оценки исхода заболевания [3,4], инвалидизации [5]. В терапии больных туберкулезом решающее значение отводится основному курсу лечения, проводимому при выявлении заболевания или его рецидива, эффективность которого остается недостаточной [6,7], что диктует необходимость разработки методики комплексной оценки риска неэффективного лечения. Такая оценка позволит прогнозировать вероятность возникновения неблагоприятных исходов лечения, и на ее основе может быть разработана программа медико-социального сопровождения пациента.

Цель исследования

Разработка методики комплексной оценки риска неблагоприятного исхода туберкулеза на основании медицинских и социальных факторов.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 10398 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких и рецидивом заболевания. Все пациенты разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 7249 человек, у которых курс лечения признан эффективным, 2-ю группу – 3149 пациентов с неэффективным исходом химиотерапии. Использовалась компьютерная база данных «Мониторинг лечения туберкулеза», разработанная Кемеровским информационно-аналитическим центром. Изучены данные, содержащиеся в извещении о впервые выявленном случае или рецидиве активного туберкулеза (расширенная учетная форма 089/у) и медицинской карте лечения ТБ-01/у. Для определения комплексной оценки риска применялся метод нормированных интенсивных показателей [8]. Статистические расчеты проведены с использованием прикладной программы SPSS 17, электронных таблиц Microsoft Excel 2007. Социальные и медицинские характеристики изучаемых групп оценивались как экстенсивные показатели. На их основе строились комплексная оценка риска, включа-

ющая 14 независимых признаков с учетом вклада каждого из них. Для оценки прогностической значимости интегрального показателя, характеризующего комплексную оценку риска неэффективного исхода химиотерапии, применялся регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии.

Результаты и обсуждение

Для осуществления комплексной оценки риска неблагоприятного исхода химиотерапии отобрана группа факторов риска, участвующих в прогнозе. На момент начала химиотерапии производилась оценка характеристик пациента, каждая из которых представлялась в виде уровней или классов. Так, например, фактор «возраст» при оценке риска неблагоприятного исхода туберкулеза может быть представлен в виде двух уровней: 1) 18-40 лет; 2) старше 40 лет. Фактор «социальный статус» может быть представлен классами: 1) неработающие, 2) инвалиды по общему заболеванию, 3) пенсионеры, 4) состоит на бирже труда, 5) работающие, 6) учащиеся. Для каждого j -ого уровня (класса) i -ого фактора риска рассчитана относительная частота ω_{ij} , характеризующая риск развития неблагоприятного исхода лечения для данного уровня фактора. Так, например, одним из медицинских факторов является клиническая форма туберкулеза. Один из классов этого фактора – казеозная пневмония. В рассматриваемой группе больных 574 пациента имели данную форму туберкулеза, для 465 лечение было неэффективным. Тогда риск неблагоприятного исхода лечения для пациентов, имеющих данную форму туберкулеза, будет равен $\omega_{ij}=465/574$ 0,81. Помимо этих показателей вводится величина ω_0 , характеризующая относительную частоту неблагоприятного исхода лечения для всей рассматриваемой группы больных, которая названа нормирующим показателем. Так, в группе из 10398 пациентов неэффективный исход основного курса химиотерапии наблюдался у 3149 человек, поэтому $\omega_0=3149/10398$ 0,30028. Вычислив ω_{ij} для всех уровней факторов риска, рассчитывается величина N_{ij} , называемая нормированным интенсивным показателем (НИП) $N_{ij} = \frac{\omega_{ij}}{\omega_0}$ [10].

Различные факторы риска оказывают неодинаковое влияние на исход лечения. Поэтому для учета информативности факторов риска необходимо рассчитать их весовые коэффициенты, в качестве которых предлагается использовать относительный риск [9], определяемый по следующему алгоритму: для каждого i -ого фактора из рассматриваемой группы определяют $N_i^{\max}$ и $N_i^{\min}$ соответственно максимальный и минимальный НИП. Тогда относительный риск данного фактора определяется как

$$R_i = \frac{N_i^{\max}}{N_i^{\min}}.$$

Так, например, для медицинского фактора риска «наличие хронических заболеваний» наименьший НИП имеют больные с психическими заболеваниями $N^{\min}=0,76$, а наибольший ВИЧ-инфицированные пациенты $N^{\max}=1,46$. Поэтому для данного фактора относительный риск будет равен

$$R = \frac{1,46}{0,76} \approx 1,79.$$

Чем большей дифференцирующей способностью обладает фактор риска, тем больший весовой коэффициент соответствует ему в комплексной оценке. В случае, если значения $N_i^{\max}$ и $N_i^{\min}$ некоторого фактора одинаковы, фактор не обладает дифференцирующей способностью и соответствующий $R_i=1$. Зная весовые коэффициенты факторов риска и его оценки НИП для каждого k -ого пациента, можно вычислить интегральный показатель, характеризующий комплексную оценку риска возможности наступления неэффективного исхода лечения, по формуле

$$Risk^k = \sum_{i=1}^n R_i \cdot N_i^k = \sum_{i=1}^n M_i^k$$

, где N_i^k - значение НИП по i -ому фактору для k -ого пациента; M_i^k - прогностическая составляющая i -ого фактора риска для k -ого пациента.

Полученное значение делилось на сумму показателей относительного риска C , давая в результате величину $\overline{Risk}$. Для определения возможного диапазона изменения интегрального риска для каждого фактора фиксируются уровни (классы) с минимальной $M_i^{\min}$ прогностической и максимальной прогностической $M_i^{\max}$ составляющими неэффективно-

сти лечения. Далее рассчитываются величины, характеризующие соответственно нижнюю

$$A = \sum_{i=1}^n M_i^{\min}$$

и верхнюю

$$B = \sum_{i=1}^n M_i^{\max}$$

границы интегрального риска.

Используя информацию, представленную в прогностической таблице, получаем, что $A=21,283$, $B=88,665$. Таким образом, диапазоном изменения интегрального риска k -ого пациента ($Risk$) является диапазон $[21,283; 88,665]$.

Рассчитывается величина, равная сумме показателей относительного риска.

$$C = \sum_{i=1}^n R_i$$

Для нашего случая эта величина равна $C=46,07$. На следующем этапе с учетом величины C рассчитывается новый диапазон изменения интегрального риска ($\overline{Risk}$). В этом случае величина $\frac{A}{C}$ будет характеризовать минимальное значение риска, а величина $\frac{B}{C}$ - максимальное значение риска. Для нашей группы факторов риск неблагоприятного исхода лечения заключается в диапазоне

$$\left[\frac{21,283}{46,07}; \frac{88,665}{46,07} \right] = [0,46; 1,92]$$

Таким образом, чем больше величина интегрального показателя риска у пациента, тем вероятнее, что для данного пациента исход лечения будет неэффективным.

Исходные данные для проведения комплексной оценки риска неэффективности курса химиотерапии по группе социальных и медицинских факторов риска оформлены в виде **таблиц 1 и 2**. Кроме того, можно предложить следующее разбиение диапазона изменения интегрального показателя риска на поддиапазоны, позволяющие классифицировать больных по разной степени риска. Предлагается выделить 3 диапазона: от 0,46 до 0,79 – малый риск (благоприятный прогноз), от 0,8 до 1,19 – средний риск (возможен неблагоприятный прогноз); от 1,2 до 1,92 – высокий риск (неблагоприятный прогноз). Таким образом, в зависимости от величины $\overline{Risk}$ устанавливался характер про-

Таблица 1. Оценка медицинских факторов риска низкой эффективности противотуберкулезной терапии

Table 1. Medical risk factors predicting an adverse outcome of anti-tuberculosis treatment

ФАКТОР РИСКА	ГРАДАЦИЯ ФАКТОРА РИСКА	ω_{ij}	ЗНАЧЕНИЕ НИП	ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК (R)	ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ КОЭФФИЦИЕНТ (X)
Наличие контакта	Нет	0,302	0,996	2,565	2,555
	Бытовой	0,347	1,145		2,937
	Производственный	0,308	1,016		2,607
	Профессиональный	0,135	0,446		1,145
Клиническая форма ТБ	Очаговая	0,053	0,175	15,593	2,723
	Инфильтративная	0,256	0,845		13,168
	Диссеминированная	0,514	1,6965		26,445
	Туберкулема	0,097	0,3195		4,978
	Кавернозная	0,296	0,979		15,253
	ФКТЛ	0,825	2,723		42,45
	Циротическая	0,5	1,651		25,74
	КП	0,81	2,675		41,703
	Милиарная	0,48	1,594		24,854
Наличие распада	Есть	0,485	1,602	3,903	6,255
	Нет	0,12	0,410		1,602
Метод выявления МБТ	Не выявлено	0,09	0,3	5,57	1,671
	Микроскопия	0,5	1,671		9,309
	Только посев	0,27	0,902		5,023
Обстоятельства выявления	Обращение	0,43	1,441	2,175	3,134
	Профосмотр	0,2	0,6621		1,441
Давность ФЛО	Менее года	0,29	0,956	2,246	
	От 1 года до 2 лет	0,22	0,751		1,686
	От 2 до 5 лет	0,316	1,043		2,341
	Более 5 лет	0,483	1,595		3,582
	Не проводилось	0,51	1,686		3,786
Классификация случая	Новый	0,28	0,940	1,82	1,712
	Рецидив	0,52	1,712		3,119
Сопутствующие хронические заболевания	Нет	0,29	0,966	1,791	1,730
	Сахарный диабет	0,41	0,352		2,421
	ХОБЛ	0,315	0,043		1,867
	ВИЧ	0,44	0,458		2,61
	Заболевания ЖКТ	0,28	0,923		1,653
	Психические заболевания	0,229	0,755		1,352
	Сердечно-сосудистые заболевания	0,28	0,952		1,705
	Прочие	0,31	1,04		1,861

гноза: благоприятный прогноз, менее благоприятный прогноз, неблагоприятный прогноз.

Пример 1. Пациент Н. мужчина (X=1,255), 28 лет (X=1,06), городской житель (X=1,029), работает (X=3,198), в местах лишения свободы (МЛС) не был (X=2,15), контакт с больным туберкулезом не установлен (X=2,56), туберкулез впервые выявлен (X=1,712) при профилактическом обследовании (X=1,441), давность предыдущей флюорографии составила 1,8 года (в диапазоне менее 2-х лет соответствует коэффициент X=1,686). Диагноз на момент выявления: инфильтративный туберкулез (13,168) без распада легочной ткани (X=1,602). Бактериовыделение методом прямой бактериоскопии не выявлено (X=1,67). Сопутствующая патология отсутствует (X=1,730). Риск неэффективного исхода курса химиотерапии составляет

$$\overline{Risk} = \frac{34,261}{46,07} \approx 0,74.$$

Прогноз для данного пациента является благоприятным.

Пример 2. Пациент К. мужчина (X=1,255), 48 лет (X=1,194), городской житель (X=1,029), не работает (X=3,198), ранее пребывал в МЛС, освобожден более 3 лет назад (X=2,15), контакт с больным туберкулезом в настоящее время не установлен (X=2,56), болел туберкулезом ранее 7 лет назад, излечен, снят с диспансерного учета, данный случай классифицируется как рецидив (X=3,12), который выявлен (X=1,712) при обращении к врачу с жалобами (X=3,134), подозрительными на туберкулез. Давность предыдущей флюорографии соста-

ФАКТОР РИСКА	ГРАДАЦИЯ ФАКТОРА РИСКА	ω_{ij}	НИП	ОТНОСИТЕЛЬ- НЫЙ РИСК (R)	ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ КОЭФФИЦИЕНТ (X)
возраст	18-40 лет	0,285	0,941	1,127	1,06
	41 и более	0,321	1,06		1,194
пол	М	0,32	1,057	1,187	1,255
	Ж	0,27	0,89		1,057
ПМЖ	Город	0,312	1,03	1,2	1,235
	Село	0,26	0,857		1,029
Социальный статус	Неработающие	0,388	0,28	2,498	3,198
	Инвалиды	0,327	1,021		2,7
	Пенсионеры	0,325	1,072		2,677
	Состоящие на бирже труда	0,22	0,734		1,833
	Работающие	0,171	0,563		1,408
	Учащиеся	0,55	0,512		1,28
Принадлежность к социальной группе риска	Нет	0,235	0,775	2,763	2,141
	Прибывшие из МЛС	0,296	0,976		2,698
	Лица БОМЖ	0,649	2,141		5,917
	Из учреждений социальной защиты	0,279	0,92		2,543
	Хронический алкоголизм	0,437	1,44		3,986
	Зависимость от опиатов	0,462	1,52		4,211
	Крайне низкий уровень жизни	0,318	1,05		2,903
Пребывание в местах лишения свободы	В МЛС не был	0,293	0,967	1,631	1,577
	Освободился менее года	0,257	0,849		1,385
	Освободился 1-3 года назад	0,42	0,385		2,26
	Освободился более 3 лет назад	0,399	1,318		2,15

Таблица 2. Оценка социальных факторов риска низкой эффективности противотуберкулезной терапии

Table 2. Social risk factors predicting an adverse outcome of anti-tuberculosis treatment

вила 3 года (в диапазоне от 2 до 5 лет соответствует коэффициент $X=2,341$). Диагноз на момент выявления: диссеминированный туберкулез (26,445) с распадом легочной ткани ($X=6,255$). Бактериовыделение определено методом простой бактериоскопии ($X=9,31$). Сопутствующая патология: хроническая обструктивная болезнь легких ($X=1,867$). Риск неэффективного исхода курса химиотерапии составляет

$$\overline{Risk} = \frac{65,57}{46,07} \approx 1,42$$

Прогноз для данного пациента является неблагоприятным.

Для оценки прогностической способности интегрального показателя, характеризующего комплексную оценку факторов риска, была построена однофакторная бинарная логистическая модель. В качестве зависимой переменной была выбрана переменная, характеризующая исход лечения (эффективное/неэффективное), в качестве фактора, влияющего на данный исход, – интегральный показатель факторов риска. Выбор нового порога отсечения с помощью ROC-анализа позво-

лил значительно улучшить качество классификации построенной модели. Площадь под ROC-кривой равна 0,815, что говорит о высокой прогностической способности построенной модели.

Однако предложенный способ построения комплексной оценки факторов риска обладает рядом недостатков. Во-первых, границы диапазона изменения значений интегрального показателя являются фиксированными только для рассматриваемой группы факторов. Во-вторых, нет достаточно аргументированного обоснования деления диапазона изменения показателя на интервалы классификации. Поэтому необходима модификация данного алгоритма, позволяющая получать комплексную оценку факторов риска с фиксированным диапазоном, например, $[0;1]$, где 0 означает – лечение будет эффективным; 1 – лечение будет неэффективным. В этом случае разбиение данного диапазона на классификационные интервалы может быть осуществлено, например, по шкале желательности Харрингтона.

Таким образом, методика комплексной оценки медицинских и социальных факторов риска неэффективного исхода лечения больных ту-

беркулезом может быть использована для прогнозирования исхода основного курса лечения туберкулеза. Алгоритм разделения диапазона коэффициентов на интервалы позволяет выделить группу больных с высоким риском неблагоприятного исхода лечения.

Заключение

Предлагается методика оценки риска неблагоприятного исхода туберкулеза на основании медицинских и социальных характеристик пациента, содержащихся в извещении о впервые выявленном случае или рецидиве активного ту-

беркулеза (расширенная 089/у учетная форма), а также в медицинской карте лечения ТБ-01/у. Факторы представлены в виде таблиц с градацией и значениями интегрированной оценки риска неэффективного исхода заболевания, рассчитаны прогностические коэффициенты. Предложено разделение диапазона изменения интегрального показателя риска на поддиапазоны, позволяющие классифицировать больных по разной степени риска, выделено 3 диапазона: малый риск (благоприятный прогноз), средний риск (возможен неблагоприятный прогноз); высокий риск (неблагоприятный прогноз).●

Литература / References:

1. Felker IG, Filinyuk OV, Yanova GV, Schegertsov DY. Predictors of treatment failure for the program DOTS-PLUS in patients with multidrug-resistant tuberculosis. Bulletin of the Siberian medicine. 2012; (4): 171-173. Russian (Фелькер И.Г., Филинук О.В., Янова Г.В., Щегерцов Д.Ю. Предикторы неудачи в лечении по программе DOTS-PLUS у пациентов, страдающих множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом // Бюллетень сибирской медицины. 2012. № 4. С. 171-173).
2. Moiseeva OV, Soklakova AV. Mathematical techniques in forecasting epidemiological indicators in children. Tuberculosis and Pulmonology. 2015. (2/10): 225-233. Russian (Моисеева О.В., Соклакова А.В. Математические технологии в прогнозировании эпидемиологических показателей у детей // Фтизиатрия и пульмонология. 2015. №2 (10). С. 225-233).
3. Mordyk AV, Puzyreva LV, Batishcheva TL. Factors determining the outcome of the first diagnosed infiltrative tuberculosis in social intact patients. Zemsky doctor. 2015; (2/26): 31-35. Russian (Мордык А.В., Пузырева Л.В., Батищева Т.Л. Факторы, определяющие исход впервые выявленного инфильтративного туберкулеза у социально сохраненных пациентов // Земский врач. 2015. № 2 (26). С. 31-35).
4. Alavi Naini R., Moghtaderi A., Metanat M., Mohammadi M., Zabetian M. Factors associated with mortality in tuberculosis patients. Journal of Research in Medical Sciences. 2013; (18): 52-55.
5. Zorina SP, Lineva ZE. Modelling of primary disability due to pulmonary. Bulletin RAMS. 2011; (2): 202-205. Russian (Зорина С.П., Линева З.Е. Моделирование первичной инвалидности вследствие туберкулеза легких // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2011. №2. С. 202-205).
6. Krasnov VA, Chernyshev VM, Strelchenko OV et al. Obstacles to improve the TB situation in the regions of the Siberian Federal District. Tuberculosis and Lung Disease. 2012; 10: 8-14. Russian (Краснов В.А., Чернышев В.М., Стрельченко О.В. и др. Факторы, препятствующие улучшению ситуации по туберкулезу в субъектах Сибирского Федерального округа // Туберкулез и болезни легких. 2012. №10. С. 8-14).
7. Shilova MV. Tuberculosis in Russia: M.: Promobyuro, 2014. 244 p. Russian (Шилова М.В. Туберкулез в России. М.: Промобюро, 2014. 244 с.).
8. Sheegan EN. The application of modern mathematical approaches and computational tools in healthcare. M.: Publisher Samus, 1973. p. 41. Russian (Шиган Е.Н. Применение современных математических подходов и вычислительных средств в здравоохранении. М.: Издательство САМУС, 1973. С.41).
9. Kagan ES, Pyanzova TV. Application of the likelihood ratio for a comprehensive assessment of social risk factors of low efficiency of anti-tuberculosis therapy. Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova Medicine. 2012; (4/36): 45-48. Russian (Каган Е.С., Пьянзова Т.В. Применение метода отношения правдоподобия для комплексной оценки социальных факторов риска низкой эффективности противотуберкулезной терапии // Бюллетень Академии наук Молдовы. Медицина. 2012. №4 (36). С. 45-48).

Authors:

Dr. Tatiana V. Pianzova, MD, PhD, Head of the Department of Phthisiology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; collected the data and wrote the manuscript..

Dr. Elena S. Kagan, PhD, Associate Professor, Department of Applied Mathematics, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: developed the computational algorithm and wrote the manuscript.

Anastasia A. Abros'kina, BSc, Faculty of Mathematics, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation. Contribution: performed the computational analysis.

Корреспонденцию адресовать:

Пьянзова Татьяна Владимировна
22а, ул. Ворошилова, г. Кемерово, 650056,
Тел.: +79039414634
E-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

Corresponding author:

Dr. Tatiana V. Pianzova,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian
Federation
E-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

Acknowledgements: This research was financially supported by a Grant of President of Russian Federation for State Support of Young Russian Scientists MK-2857.2013.7.