



О.С. Шевченко¹, Л.Д. Тодоріко², І.А. Овчаренко¹,
Є.Б. Радзишевська¹, С.С. Овчаренко¹

¹ Харківський національний медичний університет

² ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»,
Чернівці

Математична модель прогнозування результату лікування у хворих на деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень

Припинення бактеріовиділення – головна умова ефективного лікування мультирезистентного туберкульозу (МРТБ). Хірургічні методики лікування хворих на туберкульоз значно підвищують ефективність лікування таких пацієнтів. Виділення нових критеріїв відбору для хірургічного лікування МРТБ актуальне, оскільки дасть змогу підвищити ефективність лікування МРТБ, яка залишається недостатньою.

Мета роботи – спрогнозувати ефективність лікування МРТБ легень через розроблення математичної моделі для прогнозування результатів лікування.

Матеріали та методи. Було залучено 84 хворих на МРТБ легень, яких розподілили на 2 групи: група 1 ($n = 56$) – пацієнти з ознаками ефективного лікування туберкульозу в кінці інтенсивної фази; група 2 ($n = 28$) – пацієнти з ознаками неефективного лікування. Використано метод багатомірної дискримінантного аналізу з використанням статистичного середовища STATISTICA 13.

Результати та обговорення. Під час проведеного дискримінантного аналізу було відібрано показники клінічного аналізу крові (моноцити, паличкоядерні лейкоцити, еритроцити), які були пов'язані високими ($r > 0,5$) статистично значущими кореляційними зв'язками з рівнями ММП-9, ТІМР-1, оксипроліну та його фракцій і альдостерону під час формування прогнозу. Математична модель дає змогу у вигляді порівняння результатів вирішення двох лінійних рівнянь і зіставлення їхніх результатів спрогнозувати результат лікування: 1 – ефективне лікування, 2 – неефективне лікування.

Висновки. Розроблена математична модель дає змогу оцінити результати лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз на ранніх стадіях лікування, виходячи зі значень показників еритроцитів, паличкоядерних лейкоцитів та моноцитів, виявити його неефективність та рекомендувати таким пацієнтам застосовувати комбіноване лікування з хірургічними втручаннями для підвищення ефективності лікування.

Ключові слова

Мультирезистентний туберкульоз, дискримінантний аналіз, математична модель, ефективне лікування, прогнозування результатів лікування.

Поліпшення ефективності лікування мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) є дуже важливим завданням охорони здоров'я в усьому світі. [3, 25]. Зі зростанням кількості хворих на резистентні форми туберкульозу це завдання стає першочерговим для протитуберкульозної діяльності в багатьох країнах. Відповідно до

вимог ВООЗ, ефективність лікування у хворих на МРТБ має становити щонайменше 75 %. Однак лише кілька країн змогли досягти цієї мети [18]. В Україні ефективність лікування таких пацієнтів у 2018 р. становила 54,1 %. Цей показник відрізняється в різних регіонах України, але в жодному з них не було досягнуто цільового показника [26]. Відомо, що застосування хірургічних методів лікування у таких пацієнтів підвищує ефективність терапії [4, 26].

Можливості консервативного лікування у хворих на МРТБ обмежені через тривале застосування багатьох протитуберкульозних препаратів, які часто доводиться змінювати через побічні ефекти або розвиток стійкості до лікарських засобів під час лікування [19]. Нещодавно фармацевтична промисловість надала можливість застосовувати для цих пацієнтів нові протитуберкульозні препарати, такі як лінезолід, бекдаквілін, деляманід. Однак протитуберкульозні препарати, рекомендовані попередніми протоколами лікування (канаміцин, офлоксацин тощо), часто неефективні щодо збудника МРТБ [14]. На жаль, ця резистентність часто трапляється в осіб з новими випадками захворювання як первинна резистентність [25].

Однією з причин цього явища є низька ефективність лікування у хворих на МРТБ та накопичення збудника МРТБ у популяції. Згідно з рекомендаціями ВООЗ головним критерієм ефективності лікування хворих на туберкульоз є припинення бактеріовиділення [25]. У цьому разі пацієнт перестає становити епідеміологічний ризик для оточуючих, оскільки він більше не є джерелом зараження. Однак при туберкульозі легенева тканина найчастіше руйнується, утворюються порожнини руйнування. На внутрішній поверхні порожнин поступово починають відбуватися фіброзні зміни з утворенням фіброзу або утворенням порожнин. При значних фіброзних змінах або порожнинах ризик рецидиву туберкульозу значно збільшується. Крім того, збереження порожнин сприяє тривалому виведенню бактерій та гіршому прогнозу [3].

Мікобактерії туберкульозу (МБТ) індукують проліферацію та міграцію макрофагів у зону специфічного запалення. Макрофаги беруть участь у процесах клітинного імунітету при туберкульозі [5]. Макрофаги є однією з клітин — продуцентів матриксних металопротеїназ (ММП). Ці сполуки руйнують колагенові волокна в легеневій тканині. Їхня діяльність регулюється активністю специфічних інгібіторів — тканинних інгібіторів металопротеїназ (ТІМП) [8].

За відсутності патології співвідношення ММП/ТІМП має бути близьким до 1. Однак ММП переважає при туберкульозі. Такі процеси свідчать про активність деструкції легеневої тканини у хворих на туберкульоз легень [15]. Маркерами активності таких процесів є продукти дезінтеграції колагену: гідроксипролін та його фракції — оксипролін вільний (ОВ) та оксипролін білковозв'язаний (ОБЗ). Оксипролін є основною амінокислотою в колагені. При руйнуванні легеневої тканини рівень сироваткових продуктів руйнації колагену зростає. Маркером руйнування

сполучної тканини є ОВ, а ОБЗ — маркером відновлення сполучної тканини. На зміну сполучної тканини з утворенням патологічного колагену впливає вищий рівень альдостерону. Відомо, що альдостерон сприяє індукції патологічного колагену з подальшим утворенням фіброзу. У нашому дослідженні ми виявили міцні взаємозв'язки між цими показниками та підтвердили важливість генерації мінімальних залишкових змін за допомогою ефективного лікування [21].

Однак здійснення таких біохімічних досліджень становить труднощі через необхідність додаткового обладнання для проведення ІФА та складних методів біохімічного дослідження. У цьому контексті постає питання про розроблення методу прогнозування результату лікування та загоєння порожнин деструкції на основі вивчення показників рутинних методів дослідження. Загальний аналіз крові — це найпоширеніший і широко доступний тест. Прогнозування результату лікування за розрахунками різних гемолітичних показників інтоксикації відоме майже сто років [1]. Тому дослідження взаємозв'язку між рівнем факторів фіброзу легеневої тканини та розроблення моделі для прогнозування результатів лікування МРТБ з використанням загального аналізу крові є актуальними.

Питання прогнозування наслідків лікування за двобальною шкалою (1 — ефективне лікування, 2 — неефективне лікування) у вибірці пацієнтів, які отримували стандартні схеми терапії МРТБ, також є актуальним.

Мета роботи — спрогнозувати ефективність лікування МРТБ легень через розроблення математичної моделі для прогнозування результату лікування.

Матеріали та методи

До дослідження залучено 84 пацієнтів на легневий МРТБ з деструкцією та бактеріовиділенням, які лікувались у протитуберкульозних закладах Харківської області у 2014–2016 рр. Крім того, пацієнтів розподілили на 2 групи: до групи 1 було залучено 56 пацієнтів із припиненням виведення бактерій та загоєнням порожнин у кінці інтенсивної фази (ІФ) лікування; групу 2 склали 28 пацієнтів з ознаками несприятливого перебігу захворювання (наявність бактеріовиділення та збереження порожнин).

Усіх пацієнтів у лікарні було ретельно обстежено із застосуванням збору анамнезу, клінічних, рентгенологічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

За статтю: 56,5 % пацієнтів були чоловіками та 40,5 % — жінками. Критеріями залучення в дослідження були: нові випадки МРТБ з деструк-

цією та бактеріовиділенням (за даними дослідження мазка мокротиння та/або посіву на рідких та твердих середовищах), вік 18–55 років. Критеріями вилучення були: тяжкі супутні захворювання (ВІЛ-інфекція, цукровий діабет, гепатит С/В, серцево-судинна патологія). При госпіталізації пацієнти найчастіше мали вияви бронхолегеневого та астеновегетативного синдромів. Значна кількість пацієнтів скаржилися на кашель (75 %), задишку при фізичному навантаженні (16,7 %), загальну слабкість (40,5 %), лихоманку (35,7 %), втрату маси тіла (20,2 %).

Під час об'єктивного обстеження при госпіталізації більшість хворих мали задовільний загальний стан (79,8 %), 10,7 % пацієнтів мали загальний стан середньої тяжкості та 9,5 % пацієнтів мали тяжкий загальний стан.

Серед клінічних форм переважав інфільтративний туберкульоз (95,2 %). Дисемінований туберкульоз виявлено у 4,8 % пацієнтів.

Односторонній процес спостерігався у 40,5 % пацієнтів, двосторонній — у 59,5 %. Руйнування легеневої тканини спостерігалось у 100 % випадків.

У 100 % хворих на МРТБ спостерігалось виведення бактерій. Виведення бактерій підтверджено дослідженням мазка мокротиння та/або посівом на рідкі та тверді середовища. Стійкість збудника до протитуберкульозних препаратів була такою: HR — 4,8 %, HRS — 28,6 %, HRSE — 66,7 %, де H — ізоніазид, R — рифампіцин, E — етамбутол, Z — піразинамід.

Зміни загального аналізу крові (лейкоцитоз, зміни формули лейкоцитів та збільшення ШОЕ), тобто наявність інтоксикаційного синдрому, спостерігались у 81 % пацієнтів. Анемія спостерігалась у 25 % пацієнтів.

Пацієнти отримували протитуберкульозну терапію згідно з наказом МОЗ України № 620 від 14.09.2014 р. за схемою: 8 Z Cm Lfx Pt (Et) Cs (\pm PAS) / 12 Z Lfx Pt (Et) Cs (\pm PAS), де Z — піразинамід, Cm — капреоміцин, Lfx — левофлоксацин, Pt — протіонамід, Et — етіонамід, Cs — циклосерин, PAS — парааміносаліцилова кислота.

Усім пацієнтам проводили анамнестичне, фізичне, клінічне, біохімічне, мікробіологічне та інструментальне обстеження, а також вимірювання рівнів тканинних факторів фіброзу, зокрема оксипроліну загального, оксипроліну вільного, оксипроліну білковозв'язаного, ММП-9, ТІМП-1 та альдостерону на початку лікування та через 2 та 3 міс. Венозну кров збирали за протоколами в об'ємі 10 мл з периферичної вени на початку лікування, через 2 і 3 міс після початку лікування, вранці натще. Кров розподіляли для отримання плазми (з додаванням ЕДТА) та сироватки. Кров центрифугували і отримували плаз-

му та сироватку. Плазму та сироватку заморожували за температури -20°C .

Повний аналіз крові проводили мікроскопічним методом підрахунку клітин крові в пофарбованих мазках і підрахунку кількості клітин крові в лічильній камері Горяєва.

Дослідження мокротиння на МБТ проводили методом мікроскопії мазка мокротиння та посіву на твердих та рідких середовищах з визначенням чутливості збудника до протитуберкульозних препаратів першої та другої лінії. Мікроскопічне дослідження мазка мокротиння проводили за допомогою оптичного мікроскопа з фарбуванням за Цілем—Нільсеном. Посів мокротиння для виділення стійких штамів МБТ проводили на рідкому середовищі (бульйон Middlebrook 7H9) в автоматизованій системі ВАСТЕС MGIT 960. Випробування культури на твердому середовищі Левенштейна—Єнсена проводилось згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 45 від 06.02.2002 р.

Рівні загального, вільного та білковозв'язаного оксипроліну визначали у сироватці методом П.Н. Шараєва у міліграмах на 1 л з реакцією окисної поліконденсації з подальшим кількісним визначенням речовин за допомогою фотоелектроколориметра КФК-2 (Україна).

На початку лікування середній рівень загального оксипроліну становив 3,15 мг/л, ОВ — 0,97 мг/л, ОБЗ — 2,25 мг/л.

Рівень альдостерону досліджували методом ІФА за допомогою стандартних тестових систем Direct ELISA Kit, Aldosterone ELISA Kit, Diagnostics Biochem Canada Inc. на аналізаторі Labline-90 (Австрія) згідно з інструкціями. Рівень альдостерону вимірювали в пікограмах на 1 мл плазми (пг/мл). На початку лікування середній рівень альдостерону становив 91,1 пг/мл.

Рівень ММП-9 досліджували методом ІФА, використовуючи тест-систему ELISA using the test system ММП-9 Human Platinum ELISA, affymetrix Biocscience (Австрія), в аналізаторі Labline-90 (Австрія) відповідно до інструкції. Рівень ММП-9 вимірювали в нанограмах на 1 мл плазми (нг/мл). На початку лікування середній рівень ММП-9 у досліджуваній групі становив 361,5 нг/мл.

Рівень ТІМП-1 досліджували методом ІФА, використовуючи тест-систему ELISA using the Human TIMP-1 Platinum, affymetrix Biocscience (Австрія), на аналізаторі Labline-90 (Австрія) відповідно до інструкцій. Рівень ТІМП-1 вимірювали в нанограмах на 1 мл плазми (нг/мл). На початку лікування середній рівень ТІМП-1 становив 128,2 нг/мл.

Дослідження було проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії та пуль-

Таблиця 1. Підсумкова таблиця результатів дискримінантного аналізу, проведеного в Statistica 13

N = 24	Discriminant Function Analysis Summary (tab_final4 (for calculating materials and methods).sta) No. of vars in model: 3; Grouping: Treatment results 1_2 (2 grps) Wilks' Lambda: 0,28843 approx. F (3,20) = 16,447 p < 0,0000. Include condition: v6=3 & v9=1					
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,20)	p-level	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
erythr.1	0,897959	0,321211	42,26437	0,000002	0,503517	0,496483
stab.1	0,363142	0,794274	5,18023	0,033993	0,568592	0,431408
mon.1	0,562500	0,512772	19,00367	0,000304	0,400215	0,599785

Таблиця 2. Класифікаційна таблиця протоколу дискримінантного аналізу, проведеного в Statistica 13

Group	Classification Matrix (tab_final4 (for calculation materials and methods).sta) Rows: Observed classifications Columns: Predicted classifications. Include condition: v6=3 & v9=1		
	Percent Correct	G_1:1 p = 0,66667	G_2:2 p = 0,33333
G_1:1	100,0000	16	0
G_2:2	100,0000	0	8
Total	100,0000	16	8

монології Харківського національного медичного університету, № 0116u004974. Роботи проводились відповідно до чинного законодавства України: Закону України «Про лікарські засоби», 1996 р., ст. 7, 8, 12, принципів ІСН GCP (2008), Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження Правил проведення клінічних випробувань та дослідження матеріалів клінічних випробувань та Типових положень про Комісію з етики», зі змінами та доповненнями. Пацієнтів було повністю проінформовано про мету та методи дослідження, лікарські засоби та спосіб їх використання, потенційні переваги та ризику, а також можливий дискомфорт під час діагностики та лікування.

Результати та обговорення

Для вирішення проблеми ми використали метод багатовимірного дискримінантного аналізу за допомогою Statistica 13 [2]. Пошук терапевтичних та інформативних факторів проводили на різних показниках загального аналізу крові, які були пов'язані з високими ($r > 0,5$) статистично значущими кореляціями з показниками тканинних факторів фіброзу та альдостерону. Це були кореляційні зв'язки між рівнями ОБЗ та моноцитами ($r = 0,82$; $p < 0,01$), ОБ та моноцитами ($r = 0,92$; $p < 0,01$); ОБ і паличкоядерними лейкоцитами ($r = -0,87$; $p < 0,01$); ОБЗ і паличкоядерними лейкоцитами ($r = -0,53$; $p = 0,017$), альдостероном та ШОЕ ($r = -0,54$; $p < 0,01$).

Використання дискримінантного аналізу за різними показниками, відібраними на основі

кореляцій, дало змогу зменшити показники та відібрати дані з найбільшим значенням при формуванні прогнозу, а саме: рівень еритроцитів (в абсолютних значеннях), колоті лейкоцити (%), моноцити (%) (табл. 1).

В інформаційній частині таблиці зазначено, що результати є статистично значущими ($p < 0,01$), із задовільною дискримінацією, як за показником лямбда Вілкса (λ). Значення цієї статистики належить інтервалу $[0; 1]$. Що ближче його значення до нуля, тим кращою є дискримінація.

Перший стовпчик таблиці містить значення λ для кожної варіації, яке слід інтерпретувати протилежно попередньому, загальному λ Вілкса — більший λ означає більш бажану присутність показника в процедурі дискримінації. Виходячи з цієї особливості, можна дійти висновку, що рівні еритроцитів і моноцитів найбільше впливають на прогноз. Те саме підтверджує значення «F-remove» і «p-level». Що більше значення «F-remove» і що менше значення «p-level», то вагомішим є вплив показника на формування прогнозу.

Матриця класифікації, подана в табл. 2, вказує на якість класифікації та містить інформацію про кількість та відсоток правильно класифікованих спостережень у кожній групі при використанні отриманої моделі в зворотному напрямку.

Як бачимо, запропонована модель працює зі 100-відсотковою чутливістю та специфічністю.

Структуру факторів канонічних змінних (інтегральних показників), що складається з обраних параметрів, наведено в табл. 3.

Факторна структура нової варіації (кореня) характеризує внесок кожного з первинних показ-

Таблиця 3. Матриця факторіальної структури протоколу дискримінантного аналізу, проведеного в Statistica 13

Variable	Factor Structure Matrix (tab_finalx4 (for calculation of materials and methods). Correlations Variables — Canonical Roots (Pooled-within-groups correlations). Include condition: v6=3 & v9=1
	Root 1
erythr.1	0,561492
stab.1	0,070741
mon.1	-0,212224

Таблиця 4. Класифікаційні функції протоколу дискримінантного аналізу, проведеного в Statistica 13

Variable	Classification Functions; grouping: Treatment results1_2 (tab_finalx4.sta) Include condition: v6=3 & v9=1	
	G_1:1 p = 0,66667	G_2:2 p = 0,33333
erythr.1	45,8629	34,6274
stab.1	-2,9262	-1,8995
mon.1	-6,2132	-3,9533
Constant	-84,5166	-51,8905

Таблиця 5. Класифікаційні коефіцієнти та константи для розрахунку прогнозування ефективного та неефективного лікування легеневого МРТБ

	K1	K2	K3	C
X	45,863	-2,926	-6,213	-84,517
Y	34,63	-1,9	-3,953	-51,89

ників у формування кореня та вказує на інформаційну значущість кожного з показників.

Кінцевою ланкою створення класифікаційної моделі є побудова самих правил класифікації (табл. 4).

Насправді таблиця містить два лінійних рівняння у формалізованому вигляді: перше відповідає за наслідок лікування 1 — ефективне лікування, друге — за наслідок лікування 2 — неефективне лікування.

Після ініціалізації обох виразів (заміщення значень рівня еритроцитів, паличкоядерних лейкоцитів і моноцитів пацієнта) ми отримуємо два значення (X, Y): перше відповідає результату «ефективне лікування», друге — результату «неефективне лікування».

$$X = E \cdot K_{1x} + S \cdot K_{2x} + M \cdot K_{3x} + C_x,$$

$$Y = E \cdot K_{1y} + S \cdot K_{2y} + M \cdot K_{3y} + C_y,$$

де E — рівень еритроцитів (абс. $\cdot 10^{12}$); S — рівень лейкоцитів на ножі (%); M — рівень моноцитів

(%); C — класифікаційні коефіцієнти (див. табл. 5); K_{ix} , K_{iy} , ($i = 1, 2$) — константи*.

Якщо $X > Y$, прогноз ефективності лікування сприятливий.

Якщо $Y > X$, прогноз ефективності лікування несприятливий.

Розрахунок прогнозу можливого перебігу МРТБ не є складним і може бути використаний у практичній медицині.

Розроблення додаткових критеріїв для відбору пацієнтів з МРТБ, які можуть бути рекомендовані для хірургічного лікування, є своєчасним та актуальним, оскільки використання цих методів лікування рекомендовано ВООЗ як найбільш ефективне [26].

Дослідження засвідчило, що показники процесів руйнування та загоєння легеневої тканини, такі як ММП-9, ТІМП-1, ОВ, ОБЗ та альдостерон, мають сильну ($r > 0,5$; $p \leq 0,05$) надійну кореляцію з клінічними дослідженнями крові — моноцитами, паличкоядерними нейтрофілами та еритроцитами, рівні яких змінюються при туберкульозному запаленні. На їхній основі дискримінантний аналіз дав змогу розробити модель прогнозування результату лікування туберкульозу.

У літературі є дані про розроблення математичних моделей для прогнозування результатів лікування. [6, 24] Такі моделі дають змогу прогнозувати можливий результат терапії на ранніх стадіях лікування та вносити зміни в лікування із застосуванням прогностично обґрунтованих найефективніших методів лікування туберкульозу [6].

Окреме питання — пошук шляхів прогнозування результату лікування туберкульозу [26]. У публікаціях наголошується на важливості такого прогнозування. У літературі останніх років висвітлено чимало досліджень, присвячених пошуку ефективних маркерів ефективності лікування туберкульозу у цілому та МРТБ зокрема, та побудовано їхні основні математичні моделі прогнозу [17].

Прогнозування подій за допомогою математичного моделювання для медицини не нове. Його широко використовують насамперед при прогнозуванні епідеміологічних явищ [7]. При цьому враховують головні епідеміологічні показники, такі як захворюваність, смертність населення, поширеність захворювання в популяції. Завдяки подібним моделям вдається прогнозувати тенденції розвитку будь-яких захворювань

* Для індексу еритроцитів передбачено використовувати нормований запис $\alpha \cdot 10^{12}$, де α (мантиса) — число, що належить інтервалу [0; 1]. Вхідним параметром для експертної системи є саме значення мантиси показника.

у світі [7], зокрема й туберкульозу. Однак епідеміологічні моделі враховують глобальні популяційні явища та не враховують особливостей перебігу захворювання в конкретної особи.

Останнім часом у літературі все частіше публікуються дані про розроблення нових моделей прогнозування ефективності лікування за показниками різних біомаркерів. Сучасні дослідники вивчають біохімічні та імунологічні профілі у хворих із різними патологічними станами. У дослідженнях М. Маї та співавт. наголошено на важливості врахування варіабельності пацієнтів та стану їхньої імунної системи при прогнозуванні результату лікування інфекційного захворювання. Окремі автори більше приділяють уваги при розробленні математичних моделей результатам інструментальних методів дослідження. G.B. Sigal зі співавт. досліджували біохімічний та імунологічний профіль хворих на деструктивний туберкульоз та виявили маркери, що можуть вказувати на несприятливий результат лікування, такі як рівні SAA1, CRP, IL1 β , IL6, MMP-8 і IFN- γ , рівні яких корелювали зі збереженням бактеріовиділення [22].

В інших дослідженнях вивчено генетичні предиктори неефективного лікування, такі як мутації окремих генів у МБТ. У пацієнтів, що виділяли МБТ з мутантними генами, мали місце певні спільні ознаки неефективного лікування, такі як збереження бактеріовиділення та кавітація наприкінці інтенсивної фази лікування. Деякі автори вказують на можливість прогнозування результату лікування на підставі вивчення змін біохімічного складу МБТ, що виділяють хворі під час лікування [9].

Також є дані, що припинення бактеріовиділення на 2-му місяці не є 100-відсотковим критерієм ефективного лікування в подальшому, а хворі, які мали припинення бактеріовиділення у пізніші терміни (на 3-му, 6-му місяці та навіть пізніше) у подальшому одужували вірогідно частіше [16]. Такі дані отримано в рандомізованому дослідженні, де середній термін припинення бактеріовиділення складав 156 днів, а у кого лікування виявилось ефективним, — 92 дні, що більше за традиційні 2 міс як головний критерій ефективного лікування. Це свідчить про важливість врахування й інших факторів, що чинять вплив на перебіг туберкульозу.

R.S. Wallis та співавт. методом математичного моделювання встановили, що ризик рецидиву ТБ залежить від термінів хіміотерапії та частки бактеріовиділювачів через 2 міс лікування [24].

S. Goutelle у своєму дослідженні методом математичного моделювання встановив закономірності між ефективністю лікування туберку-

льозу з використанням різних доз рифампіцину, що дає змогу прогнозувати можливий результат лікування та індивідуалізовано підходити до підбирання лікувальних доз антимікобактеріальних препаратів [13].

У дослідженні J.P. Aparicio розроблено математичну модель епідемії туберкульозу. Вона враховує різні демографічні та соціальні фактори, що могли стати причиною зниження кількості випадків туберкульозу в історичному контексті [7].

Дослідження L.N. Nkamba враховує такі параметри, як рання вакцинація та відстежування контактів для побудови моделі подолання епідемії туберкульозу, та вказує на недостатність вакцинації лише в молодшому віці, оскільки пік захворюваності в дітей трапляється у 15-річному віці, коли поствакцинальний імунітет вже згас [20]. Проте такі моделі враховують глобальні суспільні явища та не сфокусовані на ефективності лікування окремого пацієнта.

Під час дослідження, проведеного Європейським центром із запобігання та контролю за хворобами, було розроблено модель прогнозування активації туберкульозного процесу в осіб з латентною туберкульозною інфекцією (ЛТІ), що визначає як занадто оптимістичні програми ВООЗ щодо подолання епідемії туберкульозу. Модель дала змогу сформулювати довгостроковий прогноз динаміки зниження захворюваності на туберкульоз з урахуванням вікових та соціальних факторів та охоплення скринінговими дослідженнями на ЛТІ в популяції. Автори математично обґрунтували, що скринінгових досліджень на ЛТІ недостатньо для подолання епідемії, а ефективне лікування є найголовнішим елементом руйнації ланцюга інфекції. Розроблена нами математична модель дає змогу на початку лікування туберкульозу прогнозувати можливе неефективне лікування та одразу провести корекцію методів лікування, що надасть можливість запобігти випадкам неефективного лікування [11].

Дослідження T.N. Doan охоплювало вивчення патофізіологічних механізмів відповіді організму-господаря на туберкульозну інфекцію. Вивчався профіль імунної відповіді, що охоплював дослідження рівнів імунокомпетентних клітин, цитокінового ряду, макрофагальної активності. На основі отриманих даних за запропонованою математичною моделлю розраховували прогноз термінів можливого лікування, що, безперечно, важливе для прогнозування перебігу захворювання в кожного окремого пацієнта. Проте таке докладне дослідження імунного профілю пацієнта не передбачено чинними протоколами надання допомоги хворим на туберкульоз в Україні. А проведення подібного дослідження за

рахунок хворого неможливе через тривалу втрату працездатності хворим та значне фінансове навантаження на такого пацієнта [10]. Тому важливим завданням є розроблення методів прогнозування перебігу туберкульозу, які будуть найбільш економічно доцільними в країнах зі значним навантаженням туберкульозу.

З огляду на потреби в індивідуалізованому підході до лікування хворих на МРТБ, який передбачено рекомендаціями МОЗ України та настановами ВООЗ, виділення нових ефективних маркерів прогнозування результату лікування з урахуванням особливостей перебігу туберкульозного процесу в кожного окремого хворого є актуальним.

Висновки

Додатковим критерієм прогнозування неефективного лікування МРТБ нарівні з критеріями, передбаченими рекомендаціями ВООЗ, є мате-

матична модель, яка враховує, імовірно, сильну кореляцію (менше $r = 0,5$; $p < 0,05$) між показниками факторів руйнування сполучної тканини, руйнування колагену, рівнем альдостерону, а також показниками клінічного аналізу крові: між рівнями ОБЗ та моноцитів ($r = 0,82$; $p = 0,00001$); ОБ та моноцитів ($r = 0,92$; $p = 0,000001$); ОБ та паличкоядерних лейкоцитів ($r = -0,87$; $p = 0,0003$); ОБЗ та паличкоядерних лейкоцитів ($r = -0,53$; $p = 0,017$), альдостерону та ШОЕ ($r = -0,54$; $p = 0,006$). Розроблена математична модель дає змогу оцінити результати лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз на ранніх стадіях лікування, виходячи зі значень показників еритроцитів, лейкоцитів та моноцитів, виявити його неефективність та рекомендувати таким пацієнтам застосовувати комбіноване лікування з хірургічними втручаннями для підвищення ефективності лікування.

Конфлікт інтересів відсутній. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О.С. Шевченко, Л.Д. Тодоріко; збір матеріалу — І.А. Овчаренко; обробка матеріалу та написання тексту — О.С. Шевченко, І.А. Овчаренко, С.С. Овчаренко; статистичне опрацювання даних — Є.Б. Радзишевська; редагування тексту — Л.Д. Тодоріко.

Список літератури

1. Лебедь Л.В., Киреев И.В., Потейко П.И., Ляшенко А.А. Применение индексов интоксикации для оценки тяжести течения эндогенной интоксикации у больных с деструктивным туберкулезом легких // Укр. журн. клін. та лабор. мед.— 2012.— Vol. 7 (1).— P. 184–188.
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ Statistica.— М.: Media Sfera, 2006.— 312 с.
3. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Турченко Л.В. Погляд на проблему боротьби з туберкульозом в Україні // Укр. пульмонол. журн.— 2016.— № 3.— С. 5–10.
4. Хмель О.В., Калабуха І.А. Віддалені результати оперативних втручань з приводу туберкульозу легень // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2018.— № 1 (32).— С. 48–57.
5. Эсмедяева Д.С., Титаренко О.Т., Павлова М.В. и др. Система матриксных металлопротеиназ в оценке деструктивных процессов легочной ткани при туберкулезе // Туберкулез и болезни легких.— 2015.— № 8.— P. 38–42. doi: 10.21292/2075-1230-2015-0-8-38-42.
6. Agliari E., Asti L., Barra A. et al. Application of a Stochastic Modeling to Assess the Evolution of Tuberculous and Non-Tuberculous Mycobacterial Infection in Patients Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors // PLOS One.— 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0055017.
7. Aparicio J.P., Castillo-Chavez C. Mathematical modelling of tuberculosis epidemics // Math. Biosci. Eng.— 2009.— Vol. 6 (2).— P. 208–236. doi: 10.3934/mbe.2009.6.209.
8. Chen Y., Wang J., Ge P. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases 1, a novel biomarker of tuberculosis // Mol. Med. Rep.— 2017.— Vol. 15.— P. 483–487. doi: 10.3892/mmr.2016.5998.
9. Datta S. et al. Sputum Microscopy With Fluorescein Diacetate Predicts Tuberculosis Infectiousness // J. Infect. Dis.— 2017.— Vol. 216 (5).— P. 514–524. doi: 10.1093/infdis/jix229.
10. Doan T.N. et al. Predicting the Outcomes of New Short-Course Regimens for Multidrug-Resistant Tuberculosis Using Intrahost and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling // Antimicrob. Agents Chemother.— 2018.— Vol. 62 (12).— P. 1487–1518. doi: 10.1128/AAC.01487-18.
11. European Centre for Disease Prevention and Control Technical Report. Mathematical modelling of programmatic screening strategies for latent tuberculosis infection in countries with low tuberculosis incidence.— Stockholm: ECDC, 2018.— 86 p.
12. Goletti D. et al. Can we predict tuberculosis cure? What tools are available? // Eur. Resp. J.— 2018.— Vol. 52.— P. 1801089.
13. Goletti D., Lee M.-R., Wang J.-Y. et al. Update on tuberculosis biomarkers: from correlates of risk, to correlates of active disease and of cure from disease // Respiritol.— 2018.— Vol. 23.— P. 455–468.
14. Kuaban C., Noeske J., Rieder H.L. et al. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2015.— Vol. 19 (5).— P. 517–524. doi: 10.5588/ijtld.14.0535.
15. Kübler A., Luna B., Larsson C et al. Mycobacterium tuberculosis dysregulates MMP/TIMP balance to drive rapid cavitation and unrestrained bacterial proliferation // J. Pathol.— 2015.— Vol. 235 (3).— P. 431–444. doi:10.1002/path.4432.
16. Lu P. et al. Time to sputum culture conversion and treatment outcome of patients with multidrug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study from urban // Eur. Respir. J.— 2017.— Vol. 49 (3).— P. 1601558. doi: 10.1183/13993003.01558-2016.
17. Mai M. et al. Outcome Prediction in Mathematical Models of Immune Response to Infection // Plos One.— 2015.— Vol. 10 (8). doi: 10.1371/journal.pone.0135861.
18. Mathema B. et al. Molecular Epidemiology of Mycobacterium tuberculosis among South African Gold Miners // Ann. Am. Thor. Soc. 2014.— Vol. 12 (1).— P. 12–20. doi: 10.1513/AnnalsATS.201404-150OC.
19. Merle C.S. et al. A Four-Month Gatifloxacin-Containing Regimen for Treating Tuberculosis // N. Engl. J. Med.— 2014.— Vol. 371.— P. 1588–1598. doi: 10.1056/NEJMoa1315817.
20. Nkamba L.N. et al. Mathematical model to assess vaccination and effective contact rate impact in the spread of tuberculosis // J. Biol. Dyn.— 2019.— Vol. 13 (1).— P. 26–42. doi: 10.1080/17513758.2018.1563218.
21. Shevchenko O.S. et al. Dynamics of aldosterone, connective tissue reorganization and glucose level as markers for tuberculosis treatment effectiveness // Archives of the Balkan Medical Union.— 2019.— Vol. 54 (2).— P. 11–17.
22. Sigal G.B. Biomarkers of Tuberculosis Severity and Treatment

- Effect: A Directed Screen of 70 Host Markers in a Randomized Clinical Trial // EBio Medicine.— 2017.— Vol. 25.— P. 112–121. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.10.018.
23. Tadokera R. et al. Matrix metalloproteinases and tissue damage in HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome // Eur. J. Immunol.— 2014.— Vol. 44 (1).— P. 127–136.
24. Wallis R.S., Peppard T., Hermann D. Month 2 Culture Status and Treatment Duration as Predictors of Recurrence in Pulmonary Tuberculosis: Model Validation and Update Published // Plos One.— 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0125403.
25. World Health Organisation. Global TB Report 2018.— Geneva: WHO, 2018.— 277 p.
26. World Health Organisation. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB 2014 update: WHO. <http://www.euro.who.int/pubrequest>.

О.С. Шевченко¹, Л.Д. Тодорико², И.А. Овчаренко¹, Е.Б. Радзишевская¹, С.С. Овчаренко¹

¹Харьковский национальный медицинский университет

²ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

Математическая модель для прогнозирования результатов лечения пациентов с деструктивным мультирезистентным туберкулезом легких

Прекращение бактериовыделения — главное условие эффективного лечения мультирезистентного туберкулеза (МРТБ). Хирургические методики лечения больных туберкулезом значительно повышают эффективность лечения таких пациентов. Выделение новых критериев отбора для хирургического лечения МРТБ актуально, так как позволит повысить эффективность лечения МРТБ, которая остается недостаточной.

Цель работы — прогнозирование эффективности лечения МРТБ легких путем разработки математической модели для прогнозирования результатов лечения.

Материалы и методы. 84 больных МРТБ легких разбили на 2 группы: группа 1 (n = 56) — с признаками эффективного лечения туберкулеза в конце интенсивной фазы; группа 2 (n = 28) — пациенты с признаками неэффективного лечения. Использовали метод многомерного дискриминантного анализа с использованием статистического среды STATISTICA 13.

Результаты и обсуждение. В ходе проведенного дискриминантного анализа были отобраны показатели клинического анализа крови (моноциты, палочкоядерные лейкоциты, эритроциты), которые были связаны высокими ($r > 0,5$) статистически значимыми корреляционными связями с уровнями ММП-9, ТИМП-1, оксипролина и его фракций и альдостерона при формировании прогноза. Математическая модель позволяет в виде сравнения результатов решения двух линейных уравнений и сопоставления их результатов прогнозировать исход лечения: 1 — эффективное лечение, 2 — неэффективное лечение.

Выводы. Раннее прогнозирование эффективности лечения является перспективным, так как позволяет использовать разработанную математическую модель в качестве дополнительного критерия отбора пациентов, которым рекомендовано хирургическое лечение, с целью повышения эффективности лечения.

Ключевые слова: туберкулез со множественной лекарственной устойчивостью, дискриминантный анализ, математическая модель, эффективное лечение, прогнозирование результатов лечения.

O.S. Shevchenko¹, L.D. Todoriko², I. A. Ovcharenko¹, Y.B. Radzishavska¹, S.S. Ovcharenko¹

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²HSEE of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

Mathematical model for predicting treatment outcome in patients with destructive pulmonary multiresistant tuberculosis

The cessation of bacterial excretion is the main condition for the effective treatment of multiresistant tuberculosis (MRTB). Surgical procedures for treating tuberculosis patients significantly increase the effectiveness of treatment for such patients. The selection of new selection criteria for surgical treatment of MRI is relevant, as it will increase the effectiveness of MRI treatment, which remains insufficient.

Objective — to predicting the effectiveness of treatment for MRI of the lungs by developing a mathematical model to predict treatment outcomes.

Materials and methods. 84 patients with MRI of the lungs: group 1 (n = 56) – with signs of effective TB treatment at the end of the intensive phase; group 2 (n = 28) – patients with signs of ineffective treatment. We used the multivariate discriminant analysis method using the statistical environment Statistica 13.

Results and discussion. During the discriminant analysis, the parameters of the clinical blood analysis (monocytes, stab leukocytes, erythrocytes) were selected, which were associated with high ($r > 0.5$) statistically significant correlations with the levels of MMP-9, TIMP-1, oxyproline and its fractions and aldosterone in the formation of the prognosis. The mathematical model allows, in the form of comparing the results of solving two linear equations and comparing their results, to predict the outcome of treatment: 1 – effective treatment, 2 – ineffective treatment.

Conclusions. Early prediction of treatment effectiveness is promising, as it allows the use of the developed mathematical model as an additional criterion for the selection of patients for whom surgical treatment is recommended, in order to increase the effectiveness of treatment.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, discriminant analysis, mathematical model, effective treatment, predict treatment outcomes.

Контактна інформація:

Тодоріко Лілія Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри фтизіатрії та пульмонології
58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2
E-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 9 жовтня 2020 р.