



С.М. Лепшина

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕМЕТРИЧЕСКОГО ДВУМЕРНОГО ШКАЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ДИНАМИКЕ*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина***Ключові слова:** туберкульоз, результати лікування, неметричне двовимірне шкалювання.**Ключевые слова:** туберкулез, результаты лечения, неметрическое двумерное шкалирование.**Key words:** tuberculosis, treatment results, non-metric two-dimensional scaling.

Протягом п'яти років у Донецькій області стандартним режимом (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол або стрептоміцин), що рекомендований ВООЗ, проліковано 4073 уперше виявлених хворих на туберкульоз з бактеріовиділенням. Результати лікування кожної річної когорти оцінені через 12-15 місяців. Отримані дані оброблені методами когортного аналізу й неметричного двовимірного шкалювання. Установлено, що показник лікування в жодній з когорт не досяг критерію 85%. Питома вага померлих, порушників режиму, несприятливих наслідків лікування перевищувала допустимі значення. Однак методом неметричного двовимірного шкалювання доведено, що з 2002 по 2004р. результати лікування погіршувалися, в 2005р. покращилися до рівня 2003р., в 2006р. - знову стали гірше, ніж у колишні роки. Використання методу неметричного двовимірного шкалювання дозволяє більш комплексно оцінити результати лікування хворих на туберкульоз у динаміці за кілька років.

В течение пяти лет в Донецкой области стандартным режимом (изониазид, рифампицин, пирразинамид, этambutol или стрептомицин), рекомендованным ВОЗ, пролечено 4073 впервые выявленных больных туберкулезом с бактериовыделением. Результаты лечения каждой годовой когорты оценены через 12-15 месяцев. Полученные данные обработаны методами когортного анализа и неметрического двумерного шкалирования. Установлено, что показатель излечения ни в одной из когорт не достиг критерия 85%. Удельный вес умерших, нарушителей режима, неблагоприятных исходов лечения превышал допустимые значения. Однако методом неметрического двумерного шкалирования доказано, что с 2002 по 2004гг. результаты лечения ухудшались, в 2005г. - улучшились до уровня 2003г., в 2006г. - опять стали хуже, чем в прежние годы. Использование метода неметрического двумерного шкалирования позволяет более комплексно оценить результаты лечения больных туберкулезом в динамике за несколько лет.

For five years 4073 new smear-positive pulmonary tuberculosis cases had been treated according to WHO recommended standard antituberculosis treatment regimen (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol or streptomycin) in Donetsk Oblast. Treatment results of each year cohort were estimated in 12-15 months. Obtained data were processed by cohort analysis methods and non-metric two-dimensional scaling. It was found that treatment effectiveness of any cohort had not amounted 85% criteria. Rate of died, default and failure treatment outcomes had exceeded legitimate values. However it is proved by non-metric two-dimensional scaling that treatment results deteriorated from 2002 to 2004 years, in 2005 they improved up to 2003 year data, in 2006 the treatment results became worse again in comparison to previous years. The use of non-metric two-dimensional scaling enables to assess antituberculosis treatment results for some years more fully.

Когортний аналіз в протитуберкульозній службі Донецької області введено в 2002 році. Суть його заключається в тому, що больні, які почали лікування в одному кварталі, об'єднуються в когорти, а в залежності від тяжкості специфічного процесу і бактеріовиділення – категорії. Когорту складають больні, пролічені в течение квартала або в цілому за рік. Результати лікування кожної когорти оцінюють самостійно. Когортний аналіз має переваги перед традиційною методикою визначення результатів лікування больних туберкульозом, використовуваною в Україні [5]. Він являється частиною доказової медицини, дозволяє проводити, як проспективний, так і ретроспективний аналіз, однак не дає можливості порівняти результати лікування між когортами больних туберкульозом комплексно. Таку задачу можна виконати, використовуючи метод неметричного двовимірного шкалювання. В науковій літературі свідчень про застосування цього методу для оцінки результатів лікування больних туберкульозом в динаміці, ми не знайшли.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оцінити результати лікування в Донецькій області вперше виявлених больних туберкульозом легких з бактеріовиділенням за період з 2002 по 2006 гг. з допомогою методу неметричного двовимірного шкалювання

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Пролечено 4073 впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением. Химиотерапию осуществляли в 2 этапа. Интенсивную фазу лечения (ИФ) проводили четырьмя протитуберкульозными препаратами (ПТП) изониази-

дом (Н), рифампицином (R), пиразинамидом (Z), етамбутолом (Е) или стрептомицином (S); поддерживающую фазу (ПФ) – двумя ПТП (Н и R) ежедневно или через день. Дозы ПТП рассчитывали согласно весу больных. Данные о результатах лечения больных туберкульозом за 2002 - 2005гг. получены из статистических форм ТБ05, ТБ04, ТБ03, ТБ01, ТБ07, ТБ08, ТБ10, В 2006 году адаптированная к условиям Украины ДОТС – стратегия внедрена на территории всей страны. За 2006 год использованы учетно-отчетные формы №№ 200-1/о, 060-1/о, 081-1/о, 4, 8-2, введенные в действие согласно Приказу МЗ Украины № 693 от 08.12.2005г. Для оценки результатов лечения использовали данные микроскопического исследования мазков мокроты на кислотоустойчивые бактерии (КУБ), окрашенные по Цилю-Нильсену. Результаты лечения оценены через 12-15 месяцев с использованием следующих дефиниций: вылечен, лечение завершено, неблагоприятный исход, умер, нарушение режима, переведен. [2,3].

Расчеты показателей исходов лечения проводили по формулам, рекомендованным ВОЗ и Национальным институтом фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского [4]. Полученные данные обрабатывали методом неметрического двумерного шкалирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Проанализированы данные исходов лечения вперше выявленных больщих туберкульозом, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ) в Донецькій області (учтено больщих, показатель излечения, умерло всего, неблагоприятный исход, нарушение режима, переведенные) с 2002 по 2006 гг. по кварталам и суммарно за каждый год (табл. 1).



Таблица 1.

Исходы лечения впервые выявленных больных туберкулезом с бактериовыделением в Донецкой области за 2002 – 2006 гг. (гражданское население).

Период	Учтено больных (абс.)	Показатель излечения	Умерло всего	Неблагоприятный исход	Нарушение режима	Переведенные
2002г.	237	72,2%	9,3%	10,1%	8,0%	0,4%
2003г.	717	65,0%	9,6%	11,6%	11,2%	2,6%
2004г.	961	55,3%	13,2%	14,4%	14,8%	2,4%
2005г.	963	65,1%	9,8%	15,3%	7,4%	2,5%
2006г.	1195	61,1%	13,0%	11,5%	8,7%	5,7%

Отмечен рост доли «переведенных» с 0,4% в 2002 году до 5,7% в 2006г. Остальные показатели нормировались на разницу числа «учтенных» и «переведенных» и обрабатывались методом неметрического двумерного шкалирования (рис. 1). Суть метода заключается в вычислении матрицы расстояний между объектами (в данном случае между процентными значениями всех показателей исходов лечения больных туберкулезом) и отображении на плоскость таким образом, чтобы расположение объектов на плоскости максимально соответствовало этим расстояниям. Хотя первоначально этот метод был разработан для решения задач, возникающих в психологических исследованиях [9,6], сейчас ясно, что его можно применять к данным любой природы [10, 1]. Он удобен тем, что с его помощью можно единообразно обрабатывать любое число показателей.

Алгоритм Шепарда-Тагучи-Ооно работает следующим образом. Исходные оценки различия между объектами ранжируются. Выбирается размерность и метрика результирующего пространства. В этом пространстве случайным образом помещается совокупность N точек, каждая из которых соответствует одному объекту. Между ними вычисляется матрица расстояний, которая также ранжируется. Каждой из $N*(N-1)/2$ пар объектов соответствует два ранга, в одной и другой ранжировке. Если ранжировки полностью соответствуют друг другу, то первый этап работы алгоритма закончен. Если нет, то имеется пара объектов, для которых ранги в двух ранжировках различны. Если ранг расстояния в результирующем пространстве больше ранга различия той же пары объектов в исходной матрице, то точки, представляющие объекты, чуть-чуть сдвигаются друг к другу, если меньше – раздвигаются. После прохождения всех пар объектов расстояния между точками результирующего пространства пересчитываются и ранжируются заново. Процесс продолжается до тех пор, пока сходство между ранжировками, например, ранговый коэффициент корреляции Спирмена, не перестанет расти. Если оно слишком мало, размерность пространства увеличивается на единицу и весь процесс повторяется. Скорость этого алгоритма оказалась, по меньшей мере, на порядок больше, чем алгоритма Крускала [7,8], входящего в современные статистические пакеты, что позволяет обрабатывать значительно большее число исходных данных.

Почему ранговые оценки сходства различий позволяют с такой большой точностью восстановить метрическую структуру данных? На этот вопрос лучше всего ответил сам автор неметрического шкалирования. «Парадоксальная возможность восстановления количественной структуры из качественных данных связана с тем обстоятельством, что число пар точек и, следовательно, число порядковых ограничений на их расстояния возрастает приблизительно как квадрат числа определяемых количественных координат точек. Такие методы называются «неметрическими», поскольку в этом случае используются только порядковые свойства входных данных. Однако выход может достигать большой метрической точности и всегда будет метричным в смысле соответствия аксиомам расстояния» [6].

Вопрос выбора метрики результирующего пространства и его размерности – прерогатива исследователя. Размерность можно задавать в явном виде, а можно через величину коэффициента сходства ранжировок, которую необходимо достигнуть в ходе вычислений.

Метризация отношений различия методом многомерного шкалирования предоставляет еще несколько дополнительных возможностей. Поскольку каждый объект получает вещественные координаты на осях результирующего пространства, то эти оси фактически являются новыми признаками. Поэтому можно для каждой оси вычислить коэффициенты корреляции с исходными признаками и интерпретировать ее по наиболее характерным из них (с максимальными по модулю коэффициентами корреляции). Направление и величина корреляций каждого исходного признака с осями многомерного шкалирования (рис. 2), взаимно однозначно соответствуют направлениям и величине изменчивости между объектами в результирующем пространстве (рис. 1).

Из рис. 1 видно, что хотя разброс квартальных значений внутри года оказался довольно велик, особенно в 2002 и в 2006 годах, межгодовая динамика результатов лечения больных выявилась достаточно четко. Корреляции показателей с получившимися осями приведены на рис. 2. Из него следует, что в направлении первой оси (75% общей изменчивости) уменьшается показатель излечения и увеличиваются все остальные, т.е., первая ось отражает низкую эффективность лечения больных туберкулезом.

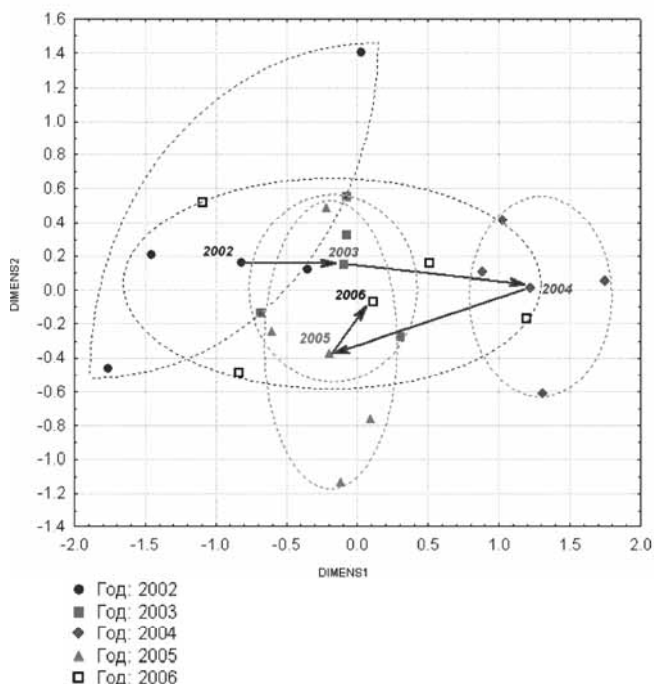


Рис. 1. Траектория результатов лечения впервые выявленных больных туберкулезом с бактериовыделением в Донецкой области в 2002–2006 годах на плоскости неметрического двумерного шкалирования.

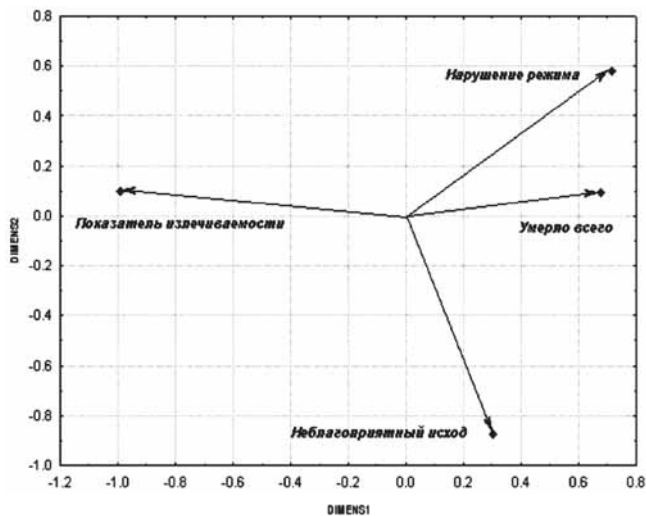


Рис. 2. Корреляции показателей исходов лечения больных туберкулезом с осями неметрического двумерного шкалирования.

Хотя разброс квартальных значений внутри года оказался довольно велик, особенно в 2002 и в 2006 годах, межгодовая динамика результатов лечения больных

выявилась достаточно четко (рис. 1). Корреляции показателей с получившимися осями приведены на рис. 2. Из него следует, что в направлении первой оси (75% общей изменчивости) уменьшается показатель излечения и увеличиваются все остальные, т.е., первая ось отражает низкую эффективность лечения больных туберкулезом. Как видно из рис. 1, результаты лечения больных туберкулезом ухудшались с 2002 по 2004 годы. Далее они улучшились в 2005 году примерно до уровня 2003, но в 2006 году опять несколько ухудшились. Отклонения вдоль второй оси (25% общей изменчивости) менее значительны и обусловлены, главным образом, локальным возрастанием доли неблагоприятных исходов в 2005 году.

Таким образом, оценка результатов лечения больных туберкулезом, осуществленная с помощью когортного анализа, не дает комплексного представления о динамике эффективности проводимых лечебных и организационных мероприятий.

Метод неметрического двумерного шкалирования позволяет решить данную задачу.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ефимов В.М. Многомерный анализ биологических данных: учебное пособие / В.М. Ефимов. В.Ю. Ковалева. – [2 - е изд.]. - СПб.: ВИЗР, 2008. 87с.
2. Протокол по внедрению эффективной стратегии по борьбе с туберкулезом в Донецкой области, Украина / Всемирная Организация Здравоохранения, Европейское бюро ВОЗ. – Донецк, 2001. – 51 с.
3. Про затвердження Протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз: Наказ МОЗ України № 384./ Наказ МОЗ України – К.: 2006. – 87 с.
4. Моніторинг та оцінка індикаторів діагностики та лікування хворих на туберкульоз з використанням когортного аналізу: методичний посібник / Ю.І. Феценко В.М. Мельник, О.Р. Сметаніна [та ін.]. – К.: 2006. – 81с.
5. Феценко Ю.І. Застосування когортного аналізу в межах клінічного моніторингу хворих на туберкульоз легень та ХОЗЛ / Ю.І. Феценко В.М. Петренко, С.О. Черенько // Український пульмонологічний журнал. – 2000. – № 3. - С. 11-13.
6. Шепард Р.Н. Многомерное шкалирование и безразмерное представление различий / Р.Н Шепард // Психологический журнал. – 1980. - Т. 1, № 4. - С. 72—83.
7. Kruskal J.B. Multidimensional scaling by optimizing goodness of fit to a nonmetric hypothesis / J.B Kruskal // Psychometrika. - 1964a. - Vol. 29 - P. 1-27.
8. Kruskal J.B. Nonmetric multidimensional scaling: a numerical method / Kruskal J.B // Psychometrika. - 1964b. - Vol. 29. - P. 115-130.
9. Shepard R. M. The analysis of proximities: multidimensional scaling with an unknown distance function / R. M. Shepard. — Psychometrika. - 1962, V. 27, N 2-3, P. 125-139, 219-246. Шепард Р. Многомерное шкалирование и неметрические представления / Р. Шепард // Нормативные и дескриптивные модели принятия решений. - М.: Наука. - 1981.
10. Taguchi Y.-h. Relational patterns of gene expression via non-metric multidimensional scaling analysis / Taguchi Y.-h. and Oono Y // Bioinformatics. - 2005. - Vol. 21, No. 6. - P. 730–740.