

Пьянзова Т.В., Каган Е.С., Копылова И.Ф.
Кемеровская государственная медицинская академия,
Кемеровский государственный университет,
г. Кемерово

РАЗРАБОТКА И ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНТЕГРАЛЬНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

В исследование включены 5904 новых случаев и рецидивов туберкулеза органов дыхания, выявленных в 2005-2009 гг. Предложен интегральный показатель лекарственной устойчивости (ЛУ), представляющий собой взвешенную балльную оценку ЛУ. Для построения интегрального показателя введены четыре переменные, характеризующие наличие ЛУ к противотуберкулезным препаратам (ПТП), которые принимают значение, равное 0 в случае отсутствия ЛУ к препарату и 1 в случае ее наличия. Степень важности каждой переменной оценивалась с помощью шкалы Саати посредством заполнения матрицы парных сравнений. На основе полученных весовых коэффициентов для каждого препарата выстроены модели ЛУ. Рассчитана комплексная оценка показателя ЛУ с помощью психофизической шкалы желательности Харрингтона, что сделало возможным качественную интерпретацию значений интегрального показателя. Представлена динамика интегрального показателя ЛУ в исследуемой когорте пациентов за период с 2005 г. по 2009 г. Среди впервые выявленных больных диапазон колебания находился в пределах 0,1 ед., а в группе рецидивов интегральный показатель имел более существенный прирост и увеличился более чем на 0,2 ед.

Ключевые слова: туберкулез; лекарственная устойчивость; интегральный показатель; противотуберкулезные препараты.

Pyanzova T.V., Kagan E.S., Kopylova I.F.
Kemerovo State Medical Academy,
Kemerovo State University, Kemerovo

DEVELOPMENT AND APPLICATION OF THE INTEGRAL INDICATOR FOR THE EVALUATION OF DRUG RESISTANCE OF TB MYCOBACTERIA

The study included 5904 new cases and relapses of respiratory tuberculosis detected in 2005-2009. An integral indicator of drug resistance (DR) is suggested in the study; it represents a weighted score evaluation of DR. For making out the integral indicator, four variables were introduced. They characterize the presence of drug resistance to anti-tuberculosis drugs (TBD) and take a value of 0 in case of drug resistance absence and 1 in case of the presence of drug resistance. Importance level of each variable was evaluated by Saati's scale by means of filling in the matrix of paired comparisons. Based on the obtained weighted coefficients for each drug the models of drug resistance were designed. A comprehensive evaluation of DR indicator was calculated using Harrington function (desirability scale) that allowed quality interpretation of integral indicator values. The study showed dynamics of integral indicator of drug resistance in the group of patients under study for the period of 2005-2009. The fluctuation range in newly diagnosed cases was within 0,1 units, in relapse group integral indicator increased significantly – by more than 0,2 units.

Key words: tuberculosis; drug resistance; integral indicator; anti-tuberculosis drugs.

В последние годы туберкулез стал характеризоваться тенденцией к увеличению лекарственно-устойчивых штаммов (ЛУ) возбудителя болезни к противотуберкулезным препаратам (ПТП) [1, 2]. Так, среди впервые выявленных больных туберкулезом отмечается рост туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) с 9,4 % до 15,8 % за период с 2006 по 2009 гг. Происходит кумуляция штаммов МЛУ ТБ и среди бак-

териовыделителей, состоящих на учете в противотуберкулезных диспансерах, у которых вторичная МЛУ составила в 2000 году 11,5 %, в 2009 году – 26,5 % [3, 4]. Наличие у больного туберкулезом лёгких лекарственно-устойчивых микобактерий туберкулеза имеет не только клиническое и эпидемиологическое, но и большое экономическое значение, так как лечение таких больных обходится намного дороже, чем в случаях, когда микобактерия туберкулеза (МБТ) чувствительна к противотуберкулезным препаратам.

В настоящее время общепринятым подходом для оценки ЛУ является деление штаммов МБТ на резистентные, полирезистентные/комбинированные штаммы с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) [5]. Однако данная классификация

Корреспонденцию адресовать:

ПЬЯНЗОВА Татьяна Владимировна,
650025, г. Кемерово, ул. Чкалова, д. 20, кв. 14.
Тел.: +7-903-941-46-34.
E-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

не отражает полной картины всего спектра возможных комбинаций устойчивости к противотуберкулезным препаратам основного ряда, таких как этамбутол (E) и стрептомицин (S). В связи с этим, возникает необходимость разработки комплексного показателя для измерения ЛУ. Такой показатель не может представлять собой равнозначную оценку резистентности всех ПТП (простую сумму баллов, равную количеству препаратов, к которым выявлена ЛУ), т.к. они значительно различаются по силе воздействия на МБТ. С другой стороны, в зависимости от группы пациентов, эмпирические режимы химиотерапии различны. Так, согласно приказу № 109 МЗ РФ от 21.03.2003 г., если случай классифицируется как «рецидив», то отсутствие, например, ЛУ к S может значительно влиять на эффективность лечения, т.к. он входит в схему при Ia режиме химиотерапии и отсутствует при I и III режимах терапии впервые выявленных случаев. Следовательно, роль S в комплексной оценке ЛУ у рецидивов должна быть выше, чем у впервые выявленных пациентов. Поэтому наиболее объективным методом оценки такого многокомпонентного явления, как ЛУ, может служить применение интегральной шкалы с заданными весовыми коэффициентами для различных категорий больных туберкулезом.

Цель исследования — разработка и применение интегрального показателя оценки лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования явились 5904 больных туберкулезом органов дыхания, жители Кемеровской области, взятые на диспансерный учет в 2005-2009 гг. с впервые выявленными формами ($n = 5178$) и рецидивом ($n = 726$). Критерием включения в исследование служило наличие бактериовыделения, определяемого культуральными исследованиями, т.е. данные пациенты составляют генеральную совокупность всех зарегистрированных случаев за указанный период. Лекарственная устойчивость к основным противотуберкулезным препаратам определялась методом абсолютных концентраций на плотных питательных средах. Изучены данные о пациентах, содержащиеся в 089/у учетной форме и медицинских картах лечения ТБ-01.

Для сравнения долей в группах применялся непараметрический многофункциональный критерий Фишера (угловое преобразование Фишера). В работе использована программа Microsoft Excel, интегрированный пакет анализа статистических данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ распространенности лекарственной устойчивости к основным противотуберкулезным препаратам у больных впервые выявленным туберкулезом и рецидивом процесса. Данные, представленные в таблице 1, наглядно демонстрируют высокий удельный вес ЛУ штаммов МБТ в популяции больных впервые выявленным и рецидивом туберкулезного процесса. Наиболее высока доля резистентных штаммов к S и изониазиду (H), особенно в группе пациентов с рецидивом туберкулезного процесса.

Таблица 1
Лекарственная устойчивость к ПТП основного ряда

ПТП	Наличие ЛУ к ПТП				p
	Новый случай		Рецидив		
	абс.	%	абс.	%	
R	1161	22,4	310	42,7	0,00001
S	1900	36,7	397	54,7	0,00001
H	1839	35,5	380	52,3	0,00001
E	1400	27,0	320	44,1	0,00001

МЛУ ТБ выявлена в 1346 случаях (22,8 %), при этом лекарственная чувствительность (ЛЧ) к S среди МЛУ-штаммов обнаружена у 54 чел. (4 %), а ЛЧ к E — у 202 чел. (15 %). Резистентность МБТ к рифампицину (R) выявлена в 1471 случаях (24,9 %) и у 1346 чел (91,6 %) она сочеталась с устойчивостью к H.

Для комплексной оценки лекарственной резистентности МБТ предлагается интегральный показатель, представляющий собой взвешенную балльную оценку ЛУ. Для его построения введены четыре переменные, характеризующие наличие (отсутствие) ЛУ к противотуберкулезным препаратам, соответственно, X1 (R), X2 (H), X3 (S), X4 (E). Данным переменным дается значение, равное 0, в случае отсутствия ЛУ к препарату и 1 в случае ее наличия. Для оценки степени важности каждой переменной с помощью шкалы Саати [6] заполнены матрицы парных сравнений, обработка которых позволила получить весовые коэффициенты для каждого препарата, и на их основе построить модели ЛУ для больных с новыми случаями (1) и рецидивами (2):

$$ЛУ_{НС} = 0,52 \times X1 + 0,34 \times X2 + 0,05 \times X3 + 0,09 \times X4 \quad (1),$$

$$ЛУ_{Р} = 0,48 \times X1 + 0,29 \times X2 + 0,17 \times X3 + 0,06 \times X4 \quad (2).$$

Как видно из данных, приведенных выше, наиболее высокий удельный вес в интегральном пока-

Сведения об авторах:

ПЬЯНЗОВА Татьяна Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра фтизиатрии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

КАГАН Елена Сергеевна, канд. техн. наук, доцент, кафедра автоматизации исследований и технической кибернетики, ГБОУ ВПО КГУ, г. Кемерово, Россия.

КОПЫЛОВА Инна Федоровна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиатрии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

зателе ЛУ имел R, как препарат с самой редкой резистентностью, вторым по значимости явился H. Вектор приоритетов изменялся в зависимости от классификации случая.

Пример 1.

Пациент К., 28 лет, новый случай, ЛУ к H и S (X1 = 0, X2 = 1, X3 = 1, X4 = 0).

Тогда значение интегрального показателя будет равно:

$$LU_{HC} = 0,52 \times 0 + 0,34 \times 1 + 0,05 \times 1 + 0,09 \times 0 = 0,39.$$

Пациент Л., 49 лет, новый случай, ЛУ к H и R (X1 = 1, X2 = 1, X3 = 0, X4 = 0).

Тогда значение интегрального показателя будет равно:

$$LU_{HC} = 0,52 \times 1 + 0,34 \times 1 + 0,05 \times 0 + 0,09 \times 0 = 0,86.$$

При сравнении результатов теста ЛУ у пациентов К. и Л. с впервые выявленным туберкулезом видно, что значение интегрального показателя резко увеличивается при изменении спектра и появлении резистентности к R. При этом вклад S в интегральный показатель ЛУ при новом случае туберкулеза минимален, т.к. он крайне редко входит в схему эмпирической терапии для таких пациентов.

Пример 2.

Пациент А., 21 год, рецидив, ЛУ к H и S (X1 = 0, X2 = 1, X3 = 1, X4 = 0).

Тогда значение интегрального показателя будет равно:

$$LU_P = 0,48 \times 0 + 0,29 \times 1 + 0,17 \times 1 + 0,06 \times 0 = 0,46.$$

Пациент М., 56 лет, рецидив, ЛУ к H и R (X1 = 1, X2 = 1, X3 = 0, X4 = 0).

Тогда значение интегрального показателя будет равно:

$$LU_P = 0,48 \times 1 + 0,29 \times 1 + 0,17 \times 0 + 0,06 \times 0 = 0,77.$$

В данном случае, оценивая подобные примеру 1 результаты тестов лекарственной устойчивости у пациентов с рецидивом туберкулезного процесса, показано, как повышается значение S в интегральном показателе, т.к. он входит в схему эмпирической терапии рецидива туберкулеза. При сравнении значений интегрального показателя аналогичных тестов в примерах 1 и 2 разница зависела от классификации случая и, если у впервые выявленного пациента она составила 0,47 ед., то при рецидиве — лишь 0,31 ед.

После того, как в исследуемых группах для каждого больного была рассчитана комплексная оценка показателя ЛУ, с помощью психофизической шкалы желательности Харрингтона дана качественная трактовка значений интегрального показателя. По-

добная функция применяется для перевода количественного значения показателя в оценку желательности определенного состояния. В таблице 2 представлены распределения значений интегрального показателя ЛУ по интервалам шкалы Харрингтона в зависимости от классификации случаев. Данная таблица позволяет осуществить перевод значения интегрального показателя в лингвистическую шкалу, где, например, интегральный показатель ЛУ, равный 0,39, соответствует средней ЛУ, а 0,86 — очень высокой.

Таблица 2
Значение интегрального показателя ЛУ по интервалам шкалы Харрингтона

Лингвистическая шкала (лекарственная устойчивость)	Интервал значений функции Харрингтона	Новый случай (n = 5178)		Рецидив (n = 726)	
		абс.	%	абс.	%
Очень низкая	0-0,2	3237	62,5	314	43,25
Низкая	0,2-0,37	148	2,9	26	3,58
Средняя	0,37-0,63	715	13,8	90	12,4
Высокая	0,63-0,8	43	0,02	15	2
Очень высокая	0,8-1	1035	19,99	281	38,7

На рисунке представлена динамика интегрального показателя ЛУ за период с 2005 по 2009 гг. На данной диаграмме наглядно представлено кумулятивное увеличение ЛУ за 5 лет. Причем, если среди впервые выявленных больных диапазон колебания находится в пределах 0,1 ед., то в группе рецидивов интегральный показатель имел более существенный прирост и увеличился более чем на 0,2 ед.

Таким образом, в данном исследовании предложен интегральный показатель, который, благодаря заданным весовым коэффициентам, может служить объективным критерием оценки такого многокомпонентного явления, как ЛУ у различных категорий больных туберкулезом.

ВЫВОДЫ:

1. Применение интегрального показателя, представляющего собой взвешенную балльную оценку, является объективным методом оценки такого многокомпонентного явления, как ЛУ МБТ, и может быть предложен для характеристики ЛУ у различных категорий больных туберкулезом.
2. В Кемеровской области происходит кумулятивное увеличение ЛУ среди впервые выявленных больных туберкулезом (за период с 2005 по 2009 гг. интегральный показатель ЛУ вырос с 0,256 до 0,294 ед.) и, в большей мере, среди рецидивов (за тот же период с 0,366 до 0,543 ед.).

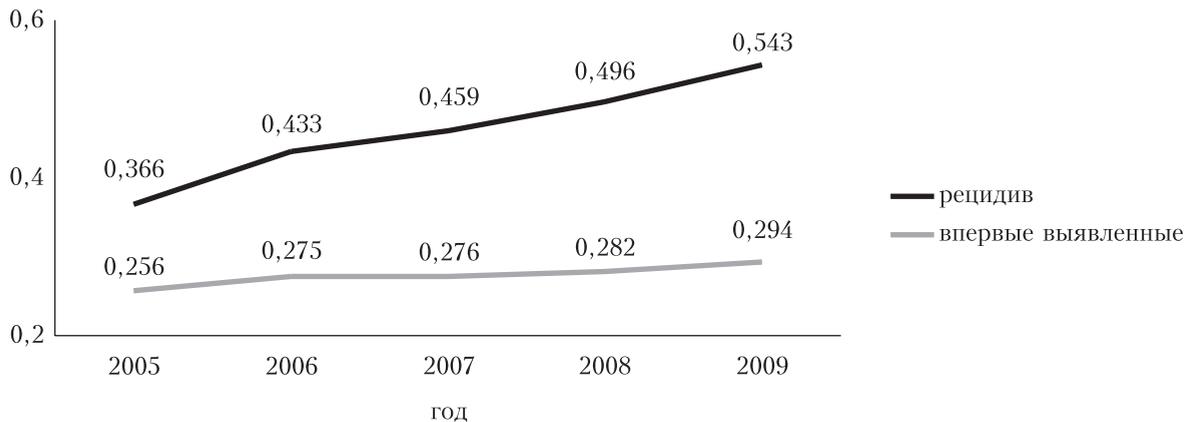
Information about authors:

RYANZOVA Tatyana Vladymirovna, candidate of medical sciences, assistant, phthysiology chair, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

KAGAN Elena Sergeevna, candidate of technical sciences, assistant, automation and technical cybernetics chair, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia.

KOPYLOVA Inna Fedorovna, doctor of medical sciences, professor, head of phthysiology chair, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia.

Рисунок
Динамика интегрального показателя ЛУ за период с 2005 г. по 2009 г.



3. Учитывая высокую распространенность лекарственно-устойчивых штаммов МБТ, особенно в группе пациентов с рецидивами туберкулезного процесса, необходимо использовать быстрые молекулярно-генетические методы диагностики ЛУ,

позволяющие в короткие сроки осуществлять перевод на адекватную этиотропную химиотерапию, поскольку наличие вторичной ЛУ при рецидивах не позволяет проводить эффективное лечение без результата теста на ЛУ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Мониторинг выявления и лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких /В.В. Ерохин, В.В. Пунга, Л.П. Капков и др. //Вестн. РАМН. – 2010. – № 2. – С. 17-25.
2. Перельман, М.И. Фтизиатрия. Национ. руководство /М.И. Перельман. – М., 2007. – 512 с.
3. Туберкулез в Российской Федерации 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – 224 с.
4. Шилова, М.В. Туберкулез в России в 2010 году /М.В. Шилова. – М., 2012. – 224 с.
5. Попов, С.А. Достоверность эпидемиологических показателей лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза [Электронный ресурс] /С.А. Попов, Т.П. Сабгайда //Социальные аспекты здоровья населения: Информ.-аналитич. вестн. – 2009. – № 1. – URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/126/30/>.
6. Саати, Т. Принятие решений. Метод анализа иерархий /Т. Саати; пер. с англ. – М., 1993. – 320 с.