

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 22405

(13) С1

(46) 2019.02.28

(51) МПК

A 61B 10/00 (2006.01)

(54) **СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ДО НАЛОЖЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ПНЕВМОТОРАКСА У ПАЦИЕНТА С ДЕСТРУКТИВНОЙ ФОРМОЙ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ**

(21) Номер заявки: а 20160398

(22) 2016.11.03

(43) 2018.06.30

(71) Заявители: Шейфер Юрий Альбертович; Гельберг Илья Самуилович; Смирнов Виталий Юрьевич (ВУ)

(72) Авторы: Шейфер Юрий Альбертович; Гельберг Илья Самуилович; Смирнов Виталий Юрьевич (ВУ)

(73) Патентообладатели: Шейфер Юрий Альбертович; Гельберг Илья Самуилович; Смирнов Виталий Юрьевич (ВУ)

(56) САЛМАХАНОВ А.Р. Коллапсотерапия в комплексном лечении деструктивно-го туберкулеза легких: Автореф дис. - Махачкала, 2009, [<https://refdb.ru/look/2477704-pall.html>].

ВИННИК Л.А. Современная газовая коллапсотерапия туберкулеза легких. - Астрахань, 1999. - С. 7-33.

ЛАПТЕВ А.Н. и др. Особенности диагностики и лечения мультирезистентного туберкулеза. Материалы республиканской научно-практической конференции. - Минск, 2007. С. 105-108. Int. J. Tuberc. Lung Dis. - 2006. - V. 10. - P. 571-577.

KEMPKER R.R. et al. Lancet Infect. Dis. - 2012. - V. 12. - P. 157-166.

(57)

Способ прогнозирования длительности проведения химиотерапии до наложения искусственного пневмоторакса у пациента с деструктивной формой туберкулеза легких, заключающийся в том, что определяют возраст пациента, наличие или отсутствие множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и диаметр полости распада, рассчитывают величину Z по формуле:

$$Z = -5,617 + 1,305 \times B + 3,617 \times \text{МЛУ} + 1,344 \times D,$$

где B = 1, если возраст пациента составляет более 30 лет, и B = 0, если возраст пациента составляет не более 30 лет,

МЛУ = 1 при наличии множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и МЛУ = 0 при ее отсутствии,

D = 1, если диаметр полости распада составляет более 2 см, и D = 0, если диаметр полости распада составляет не более 2 см,

и при значении Z не более -2 прогнозируют длительность проведения химиотерапии до 4 месяцев, а при значении Z более -2 - до 6 месяцев.

Изобретение относится к области медицины, а именно к фтизиатрии, и может быть использовано для прогнозирования длительности проведения химиотерапии (ХТ) до наложения искусственного пневмоторакса (ИП) при лечении деструктивных форм туберкулеза легких.

В настоящее время в ведении искусственного пневмоторакса выделяют два периода: 1) ХТ до ИП (период премедикации) и 2) непосредственно пневмотораксная фаза [1].

Если ранее длительность ХТ была минимальна, то в настоящее время наблюдается тенденция к затягиванию периода премедикации, и, по литературным данным, этот период составляет от 2 до 6 и более месяцев [1].

Таким образом, остается неясным, какие сроки после начала ХТ являются оптимальными для наложения ИП. В начальном периоде лечения, когда еще вокруг полости распада и в ее стенке не развиваются фиброзные изменения, заживление полости при ИП будет быстрым и полноценным. Однако в части случаев полость может закрыться под влиянием ХТ и без ИП. Тенденция к сохранению полости становится очевидной только после нескольких месяцев ХТ, однако за это время стенки полости утолщаются и могут развиваться фиброзные изменения, что приводит к затягиванию сроков ИП и снижению его эффективности. Критерии прогнозирования динамики процесса заживления полости в условиях ХТ не разработаны.

Все это обуславливает актуальность проблемы сроков длительности химиотерапии до наложения искусственного пневмоторакса при лечении деструктивных форм туберкулеза легких.

Известен способ лечения больных туберкулезом легких и бронхов, включающий одновременное применение искусственного пневмоторакса на стороне поражения и пневмоперитонеума в сочетании с полихимиотерапией [2]. При поступлении больного в стационар, а в дальнейшем один раз в неделю, в один день последовательно проводят инфляцию воздуха в плевральную и брюшную полость. При этом пневмоторакс создают до половины объема легкого, а при наличии спаечного процесса последний ликвидируют под контролем видеоторакоскопа, пневмоперитонеум с оптимальным объемом до уровня переднего отрезка IV ребра. Дополнительно ежедневно лимфотропно вводят два противотуберкулезных препарата на протяжении 2 месяцев. Один из препаратов вводят ретро-стернально в участок яремной впадины, второй - ретроксифоидально и проводят эндобронхиальную санацию трахеобронхиального дерева один раз в неделю.

Недостатком данного способа является то, что не определены оптимальные сроки ХТ до наложения ИП и пневмоперитонеума.

Известен способ лечения больных химиорезистентным деструктивным туберкулезом легких, включающий проведение комплексной химиотерапии и искусственного пневмоперитонеума. При наличии полости распада через 3 месяца лечения дополнительно применяют лазеротерапию [3].

Недостатком данного способа является отсутствие данных о сроках наложения пневмоперитонеума.

Из просмотра доступных источников нам не удалось обнаружить прототип заявляемого изобретения.

Задача изобретения - разработка метода прогнозирования длительности проведения химиотерапии до наложения искусственного пневмоторакса при лечении деструктивных форм туберкулеза легких.

Поставленная задача решается путем определения возраста пациента, наличия или отсутствия множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ) и диаметра полости распада, после чего рассчитывают величину Z по формуле:

$$Z = -5,617 + 1,305 \times B + 3,617 \times \text{МЛУ} + 1,344 \times D,$$

BY 22405 C1 2019.02.28

где $B = 1$, если возраст пациента составляет более 30 лет, и $B = 0$, если возраст пациента составляет не более 30 лет,

$MЛУ = 1$ при наличии множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и $MЛУ = 0$ при ее отсутствии,

$Д = 1$, если диаметр полости распада составляет более 2 см, и $Д = 0$, если диаметр полости распада составляет не более 2 см,

и при значении Z не более -2 прогнозируют длительность проведения химиотерапии до 4 месяцев, а при значении Z более -2 - до 6 месяцев.

Способ осуществляют следующим образом. У пациента с деструктивной формой туберкулеза легких определяют наиболее значимые факторы, влияющие на длительность ХТ до начала применения искусственного пневмоторакса, а именно возраст пациента, наличие или отсутствие различных вариантов МЛУ МБТ (включая широкую лекарственную устойчивость) и диаметра полости распада. Полученные данные вводят в формулу:

$$Z = -5,617 + 1,305 \times B + 3,617 \times MЛУ + 1,344 \times Д,$$

где $B = 1$, если возраст пациента составляет более 30 лет и $B = 0$, если возраст пациента составляет не более 30 лет,

$MЛУ = 1$ при наличии множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и $MЛУ = 0$ при ее отсутствии,

$Д = 1$, если диаметр полости распада составляет более 2 см, и $Д = 0$, если диаметр полости распада составляет не более 2 см,

и при значении Z не более -2 прогнозируют длительность проведения химиотерапии до 4 месяцев, а при значении Z более -2 - до 6 месяцев.

Факторы определены путем изучения анамнеза жизни, анамнеза заболевания, данных клинических и рентгенологических методов обследования (тщательной оценки рентгенограмм и томограмм в динамике), данных лабораторной диагностики (бактериологических, бактериоскопических и молекулярно-генетических методов исследований мокроты, теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ), общего анализа крови).

Приводим доказательства возможности осуществления способа.

Исследования проводились у 95 пациентов с туберкулезом легких, у которых наблюдался различный характер деструкции легочной ткани и в лечении которых использовали наряду с химиотерапией искусственный пневмоторакс. Пациенты находились на стационарном обследовании и лечении в УЗ "Гродненский областной клинический центр "Фтизиатрия". Когорта пациентов была разделена на 2 группы: 1-я - пациенты, у которых срок ХТ до наложения ИП составил до 5 месяцев ($n = 75$); 2-я - пациенты, у которых срок ХТ до наложения ИП составил до 6 и более месяцев ($n = 20$).

Критериями исключения были:

милиарный туберкулез, хронический диссеминированный, фиброзно-кавернозный, цирротический туберкулез легких, казеозная пневмония и туберкулемы, лобарные инфильтраты, захватывающие массивные участки легочной ткани с вовлечением висцеральной плевры;

наличие пневмосклероза, эмфиземы легких, легочно-сердечной или сердечной недостаточности II степени и выше, дыхательной недостаточности II-III ст.;

пациенты, у которых имелись отрывы от лечения;

возраст старше 55 лет.

При поступлении в стационар все пациенты обследованы с применением следующих методов:

клинические: жалобы и анамнез с обращением особого внимания на выявление отягощающих факторов, социальный статус пациента, данные объективного исследования по основным органам и системам;

лабораторные: общий анализ крови и общий анализ мочи, биохимические: уровень в крови глюкозы, общего белка, альбуминов; показатели функции почек - уровень мочевины и креатинина; функции печени - содержание общего билирубина, аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз;

исследование мокроты на КУБ методом простой микроскопии мазка, окрашенного по Цилю-Нильсену, в модификации ВОЗ. Посев мокроты на плотные яично-солевые питательные среды. Изучение лекарственной чувствительности к противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС) выделенной культуры МБТ проводилось методом абсолютных концентраций. Также для выявления МБТ и определения их лекарственной чувствительности использовали автоматизированные системы ВАСТЕС, в последние годы - молекулярно-генетические методы (Gene Xpert, XN-test). По показаниям определялась вторичная микрофлора, ее чувствительность к антибиотикам;

лучевая диагностика: обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в двух стандартных проекциях, томографическое исследование, которое подтверждало наличие деструкции легочной ткани, по показаниям выполнялось компьютерная томография, УЗИ-исследование внутренних органов;

бронхологическое обследование. Фибробронхоскопия производилась у большинства пациентов без МЛУ МБТ, при ее наличии в последние годы, по показаниям в соответствии с существующими инструкциями;

функциональное обследование: ЭКГ, профиль артериального давления, определение функции внешнего дыхания;

туберкулинодиагностика (постановка пробы Манту с 2 ТЕ).

В процессе стационарного лечения указанные исследования проводились в динамике. При отсутствии показаний не повторялись УЗИ, бронхоскопия. Посев мокроты на МБТ осуществлялся ежемесячно.

В процессе анализа эффективности лечения использовались социально-гигиенические и медико-организационные методы: анализ медицинской документации, а также математико-статистические: изучение абсолютных показателей, расчет и анализ относительных показателей.

Химиотерапия проводилась согласно клиническим протоколам, с учетом чувствительности МБТ к ПТП и состояла из двух фаз - интенсивной и фазы продолжения.

Пациентов с сохраненной лекарственной чувствительностью (ЛЧ) МБТ лечили согласно I стандартному режиму: 2HRZE/4HR или 4 HRE (интенсивная фаза 2 месяца четырьмя препаратами: изониазид (H), рифампицин (R), пиразинамид (Z), этамбутол (E), которые принимаются ежедневно. Фаза продолжения - 4 месяца двумя препаратами: изониазид, рифампицин или тремя препаратами: изониазид, рифампицин, этамбутол, которые принимаются ежедневно). Пациенты с рецидивами и неудачей в лечении, при сохраненной ЛЧ МБТ, получали лечение по II стандартному режиму: 3HREZ/5HRE (интенсивная фаза 3 месяца четырьмя препаратами, фаза продолжения - 5 месяцев тремя препаратами, которые принимаются ежедневно). Пациенты с МЛУ МБТ получали химиотерапию по четвертому режиму с учетом теста ЛЧ. Как правило, в интенсивную фазу назначалась комбинация согласно принятой в настоящее время эмпирической схеме 8ZCmLfxPtoCsPas. В фазе продолжения - 12CmLfxPtoCsPas (Cm - капреомицин, Lfx - левофлоксацин, Pto - протионамид, Cs - циклосерин, Pas - соли парааминосалициловой кислоты).

Данные обрабатывались непараметрическими методами с использованием пакета статистических программ Statistica. С помощью анализа "Логистическая регрессия" определяли прогностическое значение изучаемых нами показателей. Статистически значимым считали результат при $p < 0,05$.

Для решения данной задачи наиболее важным является снижение количества использованных переменных. В нашем случае первоначально анализировалось 23 переменных. С помощью процедур отбора необходимо было выявить наиболее значимые в плане прогно-

BY 22405 C1 2019.02.28

за переменные. Для этого использовались две процедуры: 1) Борута, с помощью которой делали предварительный отбор переменных и строили предварительную регрессионную зависимость; 2) пошаговая регрессия, с помощью которой получили конечный набор переменных, на основе которых было построено регрессионное уравнение.

По результатам применения процедуры отбора переменных Борута были включены следующие переменные: пол, распространенность процесса, множественная лекарственная устойчивость (включая широкую лекарственную устойчивость), сроки абациллирования, наличие интоксикационного синдрома.

С помощью пошаговой регрессии получили конечный набор переменных: возраст пациента, наличие или отсутствие различных вариантов МЛУ МБТ (включая широкую лекарственную устойчивость) и диаметр полости распада.

На основе полученных результатов было построено регрессионное уравнение

$$Z = -5,617 + 1,305 \times B + 3,617 \times \text{МЛУ} + 1,344 \times D,$$

где $B = 1$, если возраст пациента составляет более 30 лет и $B = 0$, если возраст пациента составляет не более 30 лет,

$\text{МЛУ} = 1$ при наличии множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и $\text{МЛУ} = 0$ при ее отсутствии,

$D = 1$, если диаметр полости распада составляет более 2 см, и $D = 0$, если диаметр полости распада составляет не более 2 см.

На основании проведенного ROC-анализа было установлено:

Область ROC-кривой	0,871
индекс Юдена	0,6514
p критическое	>0,119
95 % ДИ	>0,0489 >0,33291
Чувствительность	90,48
Специфичность	74,67

С помощью ROC-анализа была построена ROC-кривая и определена точка разделения -2 (фигура). При $Z \leq -2$ прогнозируем срок ХТ до наложения ИП до 4 месяцев. Если $Z > -2$, прогнозируем срок ХТ до наложения ИП 6 месяцев. Чувствительность метода составляет 90,48 % и специфичность 74,67 %.

На фигуре изображена ROC-кривая и определена точка разделения $-2,0$.

Приводим конкретные примеры, подтверждающие возможность осуществления способа.

Пример 1.

Пациент Е., 1983 г. р. (на момент исследования полных 26 лет). При рентгенологическом исследовании в верхней доле правого легкого определяется неоднородная инфильтрация средней интенсивности, без четких контуров, с зоной просветления размерами 13×20 мм. При исследовании мокроты на МБТ выявлен рост, при проведении ТЛЧ лекарственная чувствительность сохранена. При изучении анамнеза, медицинской документации установлено: ранее туберкулезом не болел, алкоголем не злоупотребляет, других факторов риска не установлено. Лечение по первому режиму химиотерапии: интенсивная фаза 2 месяца 4 препарата: изониазид, рифампицин, этамбутол, пипразинамид.

Проводим решение согласно установленной формуле:

$$Z = -5,617 + 1,305 \times 0 + 3,617 \times 0 + 1,344 \times 0 = -5,617.$$

Данное значение $Z < -2$ прогнозируем длительность ХТ до 4 месяцев.

К концу 3 месяца ХТ лечения полость распада сохраняется, в связи с чем пациенту решено наложить искусственный пневмоторакс.

Пример 2.

Пациент В., 1977 г. р. (34 года). При рентгенологическом исследовании выявлена замкнутая кольцевидная тень диаметром более 2 см в 1-2 сегменте слева. В Д1 справа очаги

BY 22405 C1 2019.02.28

обсеменения. Процесс - более 2 сегментов. При исследовании мокроты на МВТ выявлен рост, при проведении ТЛЧ выявлена множественная лекарственная устойчивость. При изучении анамнеза, медицинской документации установлено: ранее болел туберкулезом, состоит на учете у нарколога - синдром зависимости от алкоголя II степени. В анамнезе язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки. Не работает. Лечение по четвертому режиму химиотерапии. Приводим решение согласно установленной формуле:

$$Z = -5,617 + 1,305 \times 1 + 3,617 \times 1 + 1,344 \times 1 = 0,692$$

$Z > -2$ - прогнозируем срок ХТ до ИП 6 месяцев. Срок ХТ до ИП составил 6 месяцев. Таким образом, данный способ является объективным, удобным в использовании, универсальным, т.к. может быть использован для широкого круга пациентов. Основывается на стандартных методах исследования, не требует сложных лабораторных исследований и сложных диагностических манипуляций. Прост в обращении и может быть использован практически врачом на любом уровне оказания медицинской помощи. Обладает высокой специфичностью и чувствительностью.

Источники информации:

1. Винник Л.А., Современная газовая коллапсотерапия туберкулеза легких - Астрахань, 1999. - С. 14-15.
2. UA 27206U 20071025, МПК А 61Р 31/06.
3. UA 61805U 20110725, МПК А 61К 31/00.

