

УДК 616.36-002:52

# ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ

## MATHEMATICAL MODELLING IN FORECASTING THE EFFICIENCY OF TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C IN CHILDREN

Чурбакова О.В.  
Печкуров Д.В.

Churbakova OV  
Pechkurov DV

ФГБОУ ВО «Самарский государственный  
медицинский университет» Минздрава России

Samara State  
Medical University

В ходе исследования разработана модель для прогнозирования ответа на проведенную терапию детей с хроническим гепатитом С на основе системного многофакторного анализа.

Математическая модель позволяет своевременно провести коррекцию лечения, достоверно увеличить количество ранних вирусологических ответов и уменьшить вероятность развития рецидивов заболевания.

**Цель** — на основе многофакторного регрессионного анализа провести оптимизацию лечения до начала проведения терапии с последующим прогнозом эффективности терапии.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 116 больных с ХГС в возрасте от 3 до 18 лет в репликативную фазу. Дети с ХГС разделены на 2 группы по 58 больных. Были проведены наблюдения детей, больных ХГС, с применением общеклинических, биохимических, иммунологических, инструментальных методов исследования, которые позволили получить наиболее полную информацию о детях, больных хроническим вирусным гепатитом С. В ходе проведенного множественного регрессионного анализа нами были отобраны наиболее значимые показатели для создания результирующей математической модели.

**Результаты.** В ходе исследования были рассмотрены 2 варианта назначения противовирусной терапии ХГС: стандартная и дифференцированная на основе математической модели.

**Заключение.** Метод прогнозирования ответа на проведенную терапию при хроническом гепатите С у детей, разработанный на основе многофакторного регрессионного анализа и математическом моделировании наиболее значимых иммунологических и биохимических показателей, является клинически целесообразным и обоснованным.

**Ключевые слова:** хронический гепатит, дифференцированная терапия, многофакторный регрессионный анализ.

The study developed a model to predict the response to therapy of children with chronic hepatitis C (CHC) based on a system of multivariate analysis.

The mathematical model allows timely correction of treatment, significantly increasing the number of early virologic responses and reducing the probability of recurrence of the disease.

**Aim** — optimization of treatment prior to the onset of therapy with subsequent forecasting of the effectiveness of therapy based on multivariate regression analysis.

**Materials and methods.** The study included 116 patients at the age of 3—18 years with CHC in the replicative phase. Children with CHC were divided into 2 groups of 58 patients. Observations in children with CHC were made using clinical, biochemical, immunological and instrumental methods of research, which helped to obtain the most complete information about children with chronic viral hepatitis C. In the course of the conducted multiple regression analysis, we selected the most significant indicators for the establishment of the resulting mathematical model.

**Results.** The method of forecasting response to therapy in chronic hepatitis C in children, developed on the basis of multivariate regression analysis and mathematical modelling of the most important immunological and biochemical parameters, is clinically efficient and justified.

**Keywords:** chronic hepatitis, differentiated therapy, multivariate regression analysis.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

В России эпидемиологическая ситуация по хроническим гепатитам крайне неблагоприятна. Актуальность изучения проблемы хронических гепатитов различной этиологии связана с их высокой социально-экономической и медицинской значимостью в связи с неуклонным прогрессирующим течением с развитием фиброза, а затем и цирроза печени [1]. Проблема хронических вирусных гепатитов (ХВГ) у детей остается и, очевидно, будет актуальной в ближайшие десятилетия, что определяется инфицированностью населения вирусными гепатитами, ранним заражением детей. В настоящее время особенно остро стоит вопрос заболеваемости хроническим гепатитом С у детей.

Важным и своевременным представляется поиск ответа на вопрос, что в глобальном смысле представляют собой новые способы лечения — простую замену одних препаратов на другие (более эффективные и безопасные) или реализуемый таким образом принципиально новый подход к лечению ХГС [2]. Поэтому и прогнозирование ответа на ПВТ базируется на комплексной оценке состояния Т-клеточного звена иммунитета и наиболее значимых цитокинов [3,4].

## ■ ЦЕЛЬ

На основе многофакторного регрессионного анализа провести оптимизацию лечения до начала проведения терапии с последующим прогнозом эффективности терапии.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ

Под нашим наблюдением находилось 116 больных с ХГС в возрасте от 3 до 18 лет в репликативную фазу. Дети с ХГС разделены на 2 группы по 58 больных. Были проведены наблюдения детей, больных ХГС, с применением общеклинических, биохимических, иммунологических, инструментальных методов исследования, которые позволили получить наиболее полную информацию о детях, больных хроническим вирусным гепатитом С. Диагноз ставился в соответствии с современными требованиями, с учетом классификации хронических гепатитов (Лос-Анджелес, 1994 г.) [5].

Верификация диагноза проводилась методом ПЦР и ИФА. Этиологическая связь хронических форм заболевания у всех больных HCV была обоснована выявлением в сыворотке крови маркеров.

Полученные в ходе работы данные регистрировались в индивидуальных картах с одновременным кодированием для последующей компьютерной обработки.

Для повышения эффективности терапии индивидуальный подбор препарата, персонализированные схемы лечения, оптимальный курс длительности терапии позволят добиться максимального вирусологического ответа в каждом отдельном случае [6, 7, 8]. Для оптимизации лечения хронического вирусного гепатита С у детей в результате проведения многофакторного регрессионного анализа (Multiple Regression) была подготовлена математическая модель, охватившая основные признаки обследованных пациентов.

Анализ проводился при помощи современных пакетов статистического анализа: STATGRAPHICS Plus for Windows версии 4.0, STATISTICA for Windows версии 8.0.

Существование нескольких альтернативных подходов к терапии определяет необходимость всесторонней оценки каждого, в том числе с экономической точки зрения, особенно при принятии решений в сфере общественного здравоохранения с целью эффективного использования бюджетных средств [9].

В ходе исследования были рассмотрены 2 варианта назначения противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С (ХВГС). В результате многофакторного регрессионного анализа (Multiple Regression) подготовлена математическая модель для определения оптимального варианта терапии хронического гепатита С (ХГС) у детей, охватившая основные признаки обследованных пациентов.

Дети с ХГС разделены на 2 группы по 58 больных. Первой группе больных назначалась противовирусная терапия (ПВТ) Интерферон  $\alpha$ -2b+Ребетол. Достигших раннего вирусологического ответа через 48 недель в этой группе стало 51,7%. Второй группе больных была проведена дифференцированная терапия. Данную группу пациентов разделили на 2 подгруппы. В настоящее время установлен целый ряд различных факторов, позволяющих прогнозировать ответ на терапию и контролировать естественное течение болезни, что, безусловно, расширяет возможности успешного лечения [10]. В ходе проведенного множественного регрессионного анализа нами были отобраны наиболее значимые показатели (P1 - ИЛ-1, P2 - АлАТ, P3- ИЛ-10, P4 - ЦИК, P5 - СД8+, P6 - ФНО- $\alpha$ ) и на их основе была создана результирующая математическая модель, предназначенная для ответа на проведенную терапию при хроническом вирусном гепатите С у детей. В результате математических вычислений был получен прогностический показатель (ПП).

$$\text{ПП} = 7,44 + P1 * 0,045 - P2 * 0,33 + P3 * 0,066 + P4 * 0,0021 - P5 * 0,19 - P6 * 0,37.$$

Если индекс, суммирующий перечисленные показатели, был ниже 2,5, прогнозировалась вероятность положительного эффекта на терапию Интерферон  $\alpha$ -2b+Ребетол. Данных больных оказалось 25. При значении выше 2,5 прогнозируется вероятность отрицательного ответа на терапию и назначается Пегинтерферон альфа-2b + Ребетол (33 пациента). В группе 2 достигших раннего вирусологического ответа стало 81,0%.

Согласно проведенному анализу эффективности, оптимальным вариантом ПВТ является дифференцированная терапия, в которой использовался прогностический показатель результирующей математической модели. Данная модель по сравнению со стандартной схемой лечения более эффективна на 29,3%.

Для увеличения уровня предотвратимой смертности, ассоциированной с ХГС, необходимо в ближайшее время провести широкомасштабный скрининг на наличие маркеров инфекции среди основных групп риска по заражению ВГС и увеличить охват ПВТ больных ГС [11]. Использование предложенного дифференцированно-

Группы сравнения	Показатели							
	ЧИЛ %	ЧИК %	СОР 95% ДИ	САР %, 95% ДИ	ЧБНЛ ДИ	ОШ	$\chi^2$	р
Сравнение группы СИ с контрольной группой СИ								
Группа СИ и СИ через 48 недель	18	48	60 25-91	29 12-44	3 2-8	0,25 0,1-0,57	9,89	0,002

**Таблица 1.** Оценка эффективности дифференцированной терапии у детей с ХГС согласно критериям доказательной медицины

го подхода к назначению лечения при ХГС позволяет достоверно увеличить количество ранних вирусологических ответов и уменьшить вероятность развития цирроза печени.

Метод прогнозирования ответа на проведенную терапию при хроническом гепатите С у детей, разработанный на основе многофакторного регрессионного анализа и математическом моделировании наиболее значимых иммунологических и биохимических показателей, является клинически целесообразным и обоснованным.

При рассмотрении эффективности дифференцированной терапии у детей с хроническим вирусным гепатитом С с позиций доказательной медицины (**таблица 1**) снижение относительного риска составляет 60% при колебании доверительного интервала от 25% до 91%; снижение абсолютного риска — 29% при ДИ от 12 до 44%. Число больных группы СИ при дифферен-

цированной терапии, которые могут достичь полного вирусологического ответа, равно 3 при ДИ от 2 до 8. Отношение шансов 0,25 при ДИ 0,1—0,57.

Отсутствие полного вирусологического ответа в группе детей с дифференцированной терапией по сравнению с группой детей со стандартной терапией составили соответственно 48% и 18% ( $p < 0,01$ ).

Показатели ЧБНЛ, равным 3, и ОШ, равным 0,25, позволяют утверждать, что при применении дифференцированной терапии при хроническом гепатите С через 48 недель у каждого третьего больного может появиться возможность избежать отсутствия полного вирусологического ответа.

Из приведенных результатов исследований, у больных, получавших дифференцированное лечение по сравнению с группой детей со стандартным лечением, отсутствие полного вирусологического ответа наблюдались реже.

Сравнительная оценка предложенной дифференцированной терапии, проведенная с позиции доказательной медицины, свидетельствует о ее эффективности по сравнению со стандартной. ■

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Понежева Ж. Б., Семенова, И. В. Современные принципы терапии хронических гепатитов различной этиологии. *Архив внутренней медицины*, 2015;(6):14—20. [Ponezheva ZhB, Semenova IV. Actual principles of therapy of chronic hepatitis of various etiologies. *Arhiv vnutrennej mediciny*, 2015;(6):14—20. (In Russ.)].
2. Бацких С.Н. Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С: смена препаратов или новая парадигма лечения? *РЖГГК*, 2014;(4):23—31. [Batskikh SN. Interferon-free therapy of chronic hepatitis C: replacement of medications or new treatment paradigm? *RZHGGK*, 2014;(4):23—31. (In Russ.)].
3. Клярятская И.Л., Стилиди Е.И. Сывороточные цитокины как маркеры фиброза печени и предикторы эффективности противовирусной терапии при хроническом гепатите. *КТЖ*, 2013; (1): 93-98. [Klyarytskaya IL, Stilidi EI. Serum cytokines as markers of liver fibrosis and predictors of antiviral therapy efficiency in chronic hepatitis C. *KTZH*, 2013;(1):93—98. (In Russ.)].
4. Шапиро И.Я., Сек Ок Сун, Кноринг Б.Е. Особенности иммунного ответа и цитокиновый статус при различных вариантах течения цирроза печени. *Мед. иммунол.*: 2002; Т.4,(4-5):545-552. [Shapiro IYa, Sec Ok Sun, Knoring BE. Immune response and cytokine production in clinical variants of hepatocirrhosis. *Med. immunol.*, 2002;Vol.4(4-5): 545-552. (In Russ.)].
5. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. *Заболевания печени и билиарной системы*. Москва, 2005: 191—194. [Radchenko VG, Shabrov AV, Zinoviev EN. Fundamentals of clinical hepatology. *Zabolevaniya pecheni i biliarnoj sistemy*. Moscow, 2005:191—194. (In Russ.)].
6. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Шульдьяков А.А. и др. Подходы к лечению поражений печени в практике клинициста.

*Фундаментальные исследования: Медицинские науки*. 2011;(9):489—495 [Romantsov MG, Sologub TV, Shuldyakov AA et al. Approaches to the treatment of liver diseases in practice of clinician. *Fundamental'nye issledovaniya: Medicinskie nauki*, 2011; (9):489—495. (In Russ.)].

7. Larrey D, Couzigou P, Denis J. Chronic hepatitis C: management side effects of treatment. *Gastro. Clin. Biol*. 2007;Vol.31(3):420-428.

8. Manns M, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut*. 2006;Vol.55(9):1350-1359.

9. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Афанасьева Е.В. Фармакоэкономический анализ применения ингибиторов протеазы вируса гепатита С. *Качественная клиническая практика*, 2013; (3): 22-29. [Belousov YuB, Zyryanov SK, Afanasjeva EV. Pharmacoeconomic analysis of application of protease inhibitors of hepatitis C virus. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*, 2013;(3): 22—29. (In Russ.)].

10. Сапронов Г.В. Николаева Л.И. Новые перспективы персонализированной терапии хронического вирусного гепатита С. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 2013;(3):27—36. [Sapronov GV, Nikolaeva LI. New perspectives for personalized therapy in chronic viral hepatitis C. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni*, 2013;(3):27—36. (In Russ.)].

11. Салман Э.Р., Асатрян М.Н., Гайдаренко А.Д. и др. Прогнозная оценка предотвратимой смертности, ассоциированной с хроническим гепатитом С. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 2016;(6):40—47. [Salman ER, Asatryan MN, Gaidarenko AD et al. Prognostic evaluation of preventable mortality associated with chronic hepatitis C. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni*, 2016;(6):40—47. (In Russ.)].

**Участие авторов**

Концепция и дизайн исследования, написание текста: Чурбакова О.В.

Редактирование текста и общее руководство подготовкой статьи: Печкуров Д.В.

Конфликт интересов отсутствует.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Чурбакова О.В.** — к.м.н. докторант кафедры факультетской педиатрии СамГМУ.  
E-mail: o\_churbakova@mail.ru

**Печкуров Д.В.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней СамГМУ.  
E-mail: dmpechkurov@yandex.ru

**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Churbakova OV** – PhD, doctoral candidate of the Department of intermediate level pediatrics, Samara State Medical University.

**Pechkurov DV** – PhD, Professor, head of the Department of children's diseases of Samara State Medical University.  
E-mail: dmpechkurov@yandex.ru

**Контактная информация**

**Чурбакова Ольга Владимировна**  
Адрес: 89, ул. Чапаевская, г.Самара  
Россия, 443089  
E-mail: o\_churbakova@mail.ru  
Тел. +7 (905) 302 72 19

**Contact information**

**Churbanova Olga Vladimirovna**  
Address: 89, Chapayevskiy st.,  
Samara, Russia, Samara, Russia.  
E-mail: o\_churbakova@mail.ru  
Тел. +7 (905) 302 72 19