

УДК 616.36-616-003.826
© Коллектив авторов, 2019

Статья поступила в редакцию / Received: 15.01.2019
Решение о публикации принято / Accepted: 20.02.2019

НОВЫЙ МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ЛИПИДНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

NEW PROGNOSTIC METHOD FOR ESTIMATION OF LIPID DISTRESS SYNDROME DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Д.Ю. Константинов¹

Г.В. Недугов²

Л.Л. Попова¹

Е.А. Константинова¹

Dmitrii Yu. Konstantinov¹

German V. Nedugov²

Larisa L. Popova¹

Elena A. Konstantinova¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

²ГБУЗ «Самарское областное бюро судебно-медицинской экспертизы» (Самара, Россия)

¹Samara State Medical University
(Samara, Russia)

²Samara Regional Bureau of Forensic
Medical Expertise (Samara, Russia)

Цель — разработать на основе клинических и лабораторных данных способ прогнозирования развития липидного дистресс-синдрома у пациентов с хроническим гепатитом С.

Материал и методы. Изучены исходы в отношении развития липидного дистресс-синдрома у 267 больных хроническим гепатитом С, не подвергавшихся противовирусной терапии на протяжении периода наблюдения от 1 года до 7 лет.

Результаты. На основе дискриминантного анализа данных комплексного обследования 167 пациентов разработана дискриминантная модель прогнозирования развития липидного дистресс-синдрома у пациентов с хроническим гепатитом С при отсутствии противовирусной терапии. На данных обследования других 100 пациентов осуществлена кросс-проверка точности прогнозирования.

Выводы. Разработанный способ прогнозирования развития липидного дистресс-синдрома у больных хроническим гепатитом С характеризуется точечными оценками чувствительности и прогностической ценности отрицательного результата, равными 100%.

Ключевые слова: липидный дистресс-синдром, хронический гепатит С, прогнозирование, дискриминантный анализ.

Конфликт интересов: не заявлен.

Objectives — to work out a prognostic method, based on clinical and laboratory data, which can predict the development of lipid distress syndrome in patients with chronic viral hepatitis C.

Material and methods. We studied the outcomes of chronic viral hepatitis C with respect to development of lipid distress syndrome in 267 patients who did not receive antiviral therapy during the observation period lasting for 1 to 7 years.

Results. Discriminant function analysis of the data acquired after examination of 167 patients helped us to work out a discriminative model of predicting the development of lipid distress syndrome in patients with chronic viral hepatitis C in the absence of antiviral therapy. Cross-checking of prediction accuracy was carried out on the data of examination of other 100 patients.

Conclusion. The designed technique for predicting the development of lipid distress syndrome in patients with chronic hepatitis C is characterized by point estimates of sensitivity and prognostic value of the negative result equal to 100%.

Keywords: lipid distress syndrome, chronic viral hepatitis C, prognosis, discriminant analysis.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

■ АКТУАЛЬНОСТЬ

Одним из важных аспектов течения инфекционного процесса, вызываемого вирусом гепатита С (HCV), является способность HCV-инфекции инициировать нарушения липидного обмена, сопровождающиеся системной патологической реакцией организма [1–2]. Возникающие вследствие указанной дислипидемии патобиохимические и патоморфологические процессы выходят за рамки органа-мишени — печени и способствуют возникновению новых или прогрессированию имеющихся заболеваний. Подобные метаболические нарушения, запускаемые различными патологическими факторами, одним из которых является HCV-инфекция, определены академиком В.С. Савельевым как липидный дистресс-синдром (ЛДС) [3].

Опасность ЛДС при хроническом гепатите С (ХГС) объясняется не столько утяжелением течения HCV-инфекции под влиянием вызываемых ЛДС заболеваний, сколько их способностью к самостоятельному прогрессированию даже после элиминации HCV из организма. В этой связи необходимым компонентом изучения патофизиологических процессов, запускаемых HCV-инфекцией, представляется поиск методов прогнозирования развития ЛДС у пациентов с ХГС, что особенно актуально при длительном отсутствии противовирусной терапии (ПВТ).

Ранее нами был разработан способ прогнозирования развития ЛДС у больных ХГС при отсутствии ПВТ в течение 7 лет от момента инфицирования [4]. Данный способ обладает достаточно высоким индексом точности, равным 88,8%. Однако на практике пока не удается выявлять от 9% до 19% пациентов с обязательным развитием ЛДС в будущем [4]. При этом ЛДС в течение 7 лет отсутствия ПВТ развивается у 30% пациентов с отрицательным результатом прогнозирования. Учитывая потенциальную опасность ЛДС и ассоциированной с ним системной патологии, данное обстоятельство делает актуальным поиск новых методов прогнозирования развития ЛДС при HCV-инфекции с более высокой чувствительностью и прогностической ценностью отрицательного результата прогнозирования (ПЦОР).

■ ЦЕЛЬ

Разработать на основе клинических и лабораторных данных способ прогнозирования развития ЛДС у пациентов с ХГС при отсутствии ПВТ с точечными оценками чувствительности и ПЦОР, равными 100%.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди пациентов Самарского областного гепатологического центра, открытого на базе кафедры и клиники инфекционных болезней СамГМУ, за период 2010–2017 гг. были изучены исходы в отношении развития ЛДС у 267 амбулаторных и стационарных больных ХГС, не подвергавшихся противовирусной терапии на протяжении 1–7 лет ($\mu = 3,7$ года, $s = 1,01$ года). В течение указанного срока наблюдения у 200 пациентов этой группы было зарегистрировано развитие ЛДС, а у 67 пациентов ЛДС не развился. Выбывших из-под

наблюдения или пациентов с неизвестным исходом в проведенном исследовании не было.

В ходе исследования также анализировали результаты клинического и лабораторного (включая иммунный и гормональный статус, показатели цитолиза, холестаза, мезенхимально-воспалительного синдрома) обследований, проведенных на момент первичного выявления ХГС, а также в течение всего периода наблюдения. При включении в исследование в момент первичного установления диагноза ХГС у каждого пациента было зарегистрировано 27 инструментально-лабораторных и клинко-функциональных показателей.

Определение вируса гепатита С (качественно и количественно) проводили методом полимеразной цепной реакции с помощью набора реагентов «Реал Бест РНК ВГС», чувствительностью 15 МЕ/мл (ЗАО «Вектор-бест», Новосибирск).

Факт развития ЛДС устанавливали при регистрации у пациента во время динамического наблюдения следующих показателей: дислипидемии (уровень общего холестерина превышает 6,0 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХЛПНП) $>3,0$ ммоль/л, липопротеинов высокой плотности $<1,0$ ммоль/л у мужчин и $<1,2$ ммоль/л у женщин, триглицеридов $>1,7$ ммоль/л), жировой инфильтрации печени, холестероза желчного пузыря, липогенного панкреатита.

Полученные данные случайным образом были разделены на 2 выборки из 167 и 100 пациентов. Результаты обследования 167 пациентов (150 пациентов с последующим развитием ЛДС и 17 без такового) использовали для построения дискриминантной модели. Для этого данные подвергали линейному дискриминантному анализу, используя пошаговый алгоритм с исключением дискриминирующих переменных, в качестве которых использовали все регистрировавшиеся клинко-функциональные и лабораторные показатели, а также возраст пациентов. Целью дискриминантного анализа являлось построение функций классификации, позволяющих по оптимальному набору дискриминирующих переменных отнести каждое новое наблюдение к одному из классов, отражающих развитие или отсутствие ЛДС в будущем при отсутствии ПВТ. В соответствии с указанным алгоритмом на первом этапе анализа все переменные были включены в дискриминантную модель, а затем на каждом шаге устранялись те из них, которые вносили малый вклад в задачу прогнозирования развития ЛДС. В качестве определяющего фактора для включения или исключения переменных из модели использовали значения соответствующих F -статистик (F включения $>3,5$). Помимо F -статистик каждой из переменных, на каждом шаге алгоритма оценивали такие показатели, как λ дискриминантной модели в целом; λ каждой из переменных дискриминантной модели; частные статистики λ каждой из переменных модели; F -статистики дискриминантной модели в целом и толерантность каждой переменной дискриминантной модели.

После построения дискриминантной модели осуществляли ее кросс-проверку, используя данные обследования оставшихся 100 пациентов, не участвовавших в дискриминантном анализе. Для обеспечения

одинаковой априорной вероятности в отношении развития ЛДС или его отсутствия указанная тестовая выборка из 100 пациентов была набрана случайным образом и содержала одинаковое количество пациентов с развитием ЛДС и с его отсутствием, а именно по 50 пациентов. В ходе проведенного тестирования определяли такие базовые показатели значимости диагностических методов, как чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) диагностики, ПЦОР и индекс точности. После вычисления точечных оценок указанных параметров определяли также и их точные интервальные оценки.

Математико-статистическая обработка данных выполнялась с использованием приложений Microsoft Excel пакета Office 2007 и Statistica (Stat Soft) версии 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На исходном этапе анализировали потенциальную диагностическую значимость 27 лабораторных и клинико-функциональных показателей. Из них наиболее высокими показателями чувствительности и ПЦОР прогнозирования ЛДС являлся диагностический комплекс, включавший концентрацию следующих показателей крови: ХЛПНП, липопротеина (а) (ЛП(а)), аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гомоцистеина и интерлейкина 4 (Ил-4), а также показатель тимоловой пробы.

Разработанная дискриминантная модель прогнозирования ЛДС содержала 2 функции классификации:

$$KF_1 = 146,232x_1 + 0,488x_2 + 0,110x_3 - 0,041x_4 + 0,133x_5 + 4,468x_6 + 4,182x_7 + 43,587x_8 - 565,556;$$

$$KF_2 = 141,800x_1 + 0,671x_2 + 0,135x_3 - 0,009x_4 + 0,168x_5 + 4,873x_6 + 4,584x_7 + 44,909x_8 - 586,213,$$

где KF_1 — значение функции классификации отсутствия ЛДС; KF_2 — значение функции классификации развития ЛДС; x_1 — концентрация ХЛПНП, ммоль/л; x_2 — концентрация ЛП(а), мг/дл; x_3 — концентрация АлАТ, ед/л; x_4 — концентрация АсАТ, ед/л; x_5 — концентрация ЩФ, ед/л; x_6 — тимоловая проба, ед; x_7 — концентрация гомоцистеина, ммоль/л; x_8 — концентрация Ил-4, пг/мл.

Указанная дискриминантная функция в целом являлась статистически значимой ($\lambda = 0,554$; $F = 15,930$, $p < 0,00001$). Остальные оценки качества полученной дискриминантной функции приведены в **таблице 1**.

Дискриминирующая переменная	Wilks' λ	Partial λ	F	p	Толерантность
ХЛПНП	0,570	0,972	4,571	0,034	0,726
ЛП(а)	0,577	0,959	6,764	0,010	0,734
АЛАТ	0,602	0,919	13,972	$2,589 \cdot 10^{-4}$	0,903
АСАТ	0,659	0,840	30,123	$1,583 \cdot 10^{-7}$	0,483
ЩФ	0,738	0,750	52,590	$1,729 \cdot 10^{-11}$	0,485
Тимоловая проба	0,567	0,977	3,708	0,056	0,762
Гомоцистеин	0,578	0,958	6,862	0,010	0,938
Ил-4	0,568	0,975	4,086	0,045	0,940

Таблица 1. Характеристики переменных дискриминантной модели прогнозирования ЛДС у больных ХГС при отсутствии ПВТ

Прогноз развития ЛДС	Исход ХГС		Всего
	ЛДС развился	ЛДС не развился	
ЛДС разовьется	50	22	72
ЛДС не разовьется	0	28	28
Итого	50	50	100

Таблица 2. Результаты тестирования точности прогнозирования развития ЛДС у больных с ХГС при отсутствии ПВТ

При этом искомым исходом HCV-инфекции в отношении развития ЛДС соответствовал индексу функции классификации с наибольшим значением.

В целях определения диагностической значимости разработанной дискриминантной функции было осуществлено тестирование точности прогнозирования развития ЛДС у больных ХГС при отсутствии ПВТ. Результаты проведенного тестирования точности указаны в **таблице 2**.

Полученные данные были использованы для определения таких базовых параметров диагностической значимости разработанной дискриминантной модели, как ее чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата прогнозирования (ПЦПР), ПЦОР и индекс точности. Итоговые точечные и двусторонние 95-процентные интервальные оценки указанных показателей приведены в **таблице 3**.

Оценки	Точечные	95-процентные интервальные	
Чувствительность	1,000	0,942	1,000
Специфичность	0,560	0,434	0,680
ПЦПР	0,694	0,593	0,783
ПЦОР	1,000	0,899	1,000
Индекс точности	0,780	0,701	0,846

Таблица 3. Точечные и 95-процентные двусторонние интервальные оценки диагностической значимости дискриминантной модели прогнозирования развития ЛДС у больных с ХГС при отсутствии ПВТ

Из таблиц 2 и 3 видно, что усовершенствованная дискриминантная модель выявила всех пациентов, у которых впоследствии развился ЛДС. Также проверка показала, что ЛДС не развился ни у одного пациента с отрицательным результатом прогнозирования. Та-

ким образом, усовершенствованный способ прогнозирования ЛДС характеризуется 100-процентными показателями чувствительности и ПЦОР. Это достигается за счет относительно большого количества (44%) ложноположительных результатов прогнозирования, вследствие чего индекс точности нового метода на 10% ниже, чем у разработанного ранее. Тем не менее для клинической практики более актуальным является отсутствие у нового способа ложноотрицательных результатов прогнозирования.

Практическое использование разработанного метода прогнозирования ЛДС у больных ХГС целесообразно продемонстрировать на следующих примерах.

Пример 1. У пациента 33 лет с ХГС определены следующие значения лабораторных показателей крови: ХЛПНП – 3,65 ммоль/л; ЛП(а) – 15,13 мг/дл; АлАТ – 94,6 ед/л; АсАТ – 43,7 ед/л; ЩФ – 425 ед/л; тимоловая проба – 7 ед; гомоцистеин – 18,21 ммоль/л; Ил-4 – 10,41 пг/мл.

Значения функций классификации для данных показателей равняются:

$$KF_1 = 146,232 \cdot 3,65 + 0,488 \cdot 15,13 + 0,110 \cdot 94,6 - 0,041 \cdot 43,7 + 0,133 \cdot 425 + 4,468 \cdot 7 + 4,182 \cdot 18,21 + 43,587 \cdot 10,41 - 565,556 = 601,884;$$

$$KF_2 = 141,800 \cdot 3,65 + 0,671 \cdot 15,13 + 0,135 \cdot 94,6 - 0,009 \cdot 43,7 + 0,168 \cdot 425 + 4,873 \cdot 7 + 4,584 \cdot 18,21 + 44,909 \cdot 10,41 - 586,213 = 610,375.$$

Поскольку среди вычисленных функций классификации значение функции $KF_2 = 610,375$ является наибольшим, то делается вывод о развитии ЛДС у данного пациента в течение последующих 7 лет при отсутствии ПВТ.

Через 4 года наблюдения при отсутствии ПВТ у данного пациента развился ЛДС.

Пример 2. У пациента 27 лет с ХГС определены следующие значения лабораторных показателей крови: ХЛПНП – 4,10 ммоль/л; ЛП(а) – 29,91 мг/дл; АлАТ – 29,7 ед/л; АсАТ – 21,7 ед/л; ЩФ – 208 ед/л; тимоловая проба – 4 ед; гомоцистеин – 26,35 ммоль/л; Ил-4 – 9,32 пг/мл.

Значения функций классификации для данных показателей равняются:

$$KF_1 = 146,232 \cdot 4,10 + 0,488 \cdot 29,91 + 0,110 \cdot 29,7 - 0,041 \cdot 21,7 + 0,133 \cdot 208 + 4,468 \cdot 4 + 4,182 \cdot 26,35 + 43,587 \cdot 9,32 - 565,556 = 612,931;$$

$$KF_2 = 141,800 \cdot 4,10 + 0,671 \cdot 29,91 + 0,135 \cdot 29,7 - 0,009 \cdot 21,7 + 0,168 \cdot 208 + 4,873 \cdot 4 + 4,584 \cdot 26,35 + 44,909 \cdot 9,32 - 586,213 = 612,827.$$

Поскольку среди вычисленных функций классификации значение функции $KF_1 = 612,931$ является наибольшим, то делается вывод о том, что в течение последующих 7 лет отсутствия ПВТ у данного пациента ЛДС не разовьется.

Через 8 лет наблюдения при отсутствии ПВТ у данного пациента ЛДС не развился.

■ ВЫВОДЫ

1. Разработанная дискриминантная модель позволяет путем определения 8 лабораторных показателей крови (ХЛПНП, ЛП(а), АлАТ, АсАТ, ЩФ, тимоловая проба, гомоцистеин и Ил-4) прогнозировать развитие ЛДС у больных ХГС в течение последующих 7 лет при отсутствии ПВТ.

2. Разработанный диагностический метод выявляет всех больных ХГС с развитием ЛДС в будущем, а также характеризуется отсутствием ЛДС у всех пациентов с отрицательным результатом прогнозирования.

3. Предложенный метод целесообразно использовать в клинической практике для прогнозирования развития ЛДС у больных ХГС при отсутствии ПВТ. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Константинов Д.Ю., Попова Л.Л., Голик О.О. Хронический вирусный гепатит С и состояние гепатобилиарной системы. Самара, 2018. [Konstantinov DYU, Popova LL, Golik OO. Khronicheski i virusnyi hepatit C i sostoyanie gepatobiliarnoi sistemy. Samara, 2018. (In Russ.)].
2. Ткаченко Л.И., Малеев В.В., Сариева Д.М. Нарушение липидного обмена у больных хроническим гепатитом С. *Архив внутренней медицины*. 2015;6(26):50–6. [Tkachenko LI, Maleev VV, Sarieva DM. Lipid metabolism disorders in patients with chronic hepatitis C. *Arkiv vnutrennei meditsiny*. 2015;6(26):50–6. (In Russ.)].
3. Савельев В.С., Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром. М., 2010. [Savel'ev VS, Petukhov VA. Lipidnyi distress-sindrom. Moscow, 2010. (In Russ.)].
4. Константинов Д.Ю., Недугов Г.В., Суздальцев А.А., Константинова Е.А. Прогнозирование развития липидного дистресс-синдрома при хроническом вирусном гепатите С. *Инфекционные болезни*. 2018;16(4):34–37. [Konstantinov DYU, Nedugov GV, Suzdaltsev AA, Konstantinova EA. Prognosis of the development of lipid distress syndrome in chronic viral hepatitis C. *Infektsionnye bolezni*. 2018;16(4):34–37. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2018-4-34-37

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Константинов Д.Ю. – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии СамГМУ. E-mail: dk.samgmu@mail.ru ORCID 0000-0002-6177-8487

Недугов Г.В. – к.м.н., заведующий судебно-гистологическим отделением Самарского областного бюро судебно-медицинской экспертизы. E-mail: nedugovh@mail.ru ORCID 0000-0002-7380-3766

Попова Л.Л. – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии СамГМУ. E-mail: infect.samgmu@mail.ru

Константинова Е.А. – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии СамГМУ. E-mail: a.konstanta@mail.ru ORCID 0000-0002-6022-0983

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Konstantinov DYU – PhD, Associate Professor of the Chair of Infectious Diseases with a course of epidemiology of SamSMU. E-mail: dk.samgmu@mail.ru ORCID 0000-0002-6177-8487

Nedugov GV – PhD, Head of the Forensic Histology Department of Samara Regional Bureau of Forensic Medical Expertise. E-mail: nedugovh@mail.ru ORCID 0000-0002-7380-3766

Popova LL – PhD, Professor of the Chair of Infectious Diseases with a course of epidemiology of SamSMU. E-mail: infect.samgmu@mail.ru

Konstantinova EA – PhD, Associate Professor of the Chair of Infectious Diseases with a course of epidemiology of SamSMU. E-mail: a.konstanta@mail.ru ORCID 0000-0002-6022-0983

■ Автор для переписки

Константинов Дмитрий Юрьевич
Адрес: СамГМУ, ул. Чапаевская, 89, Самара, Россия, 443099.
E-mail: dk.samgmu@mail.ru
Телефон: 8 (846) 260 06 39

■ Corresponding Author

Konstantinov Dmitrii Yur'evich
Address: SamSMU, 89 Chapayevskaya st., Samara, Russia, 443099.
E-mail: dk.samgmu@mail.ru
Tel: 8 (846) 260 06 39