ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ЛИПИДНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ СО СТОЙКИМ ОТВЕТом НА ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Д.Ю. Константинов, Т.В. Коннова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Для цитирования: Константинов Д.Ю., Коннова Т.В. Прогнозирование развития липидного дистресс-синдрома у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию хронического гепатита С // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – № 5–6. – С. 81–85. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.3.81-85>

Поступила: 04.06.2019

Одобрена: 07.08.2019

Принята: 09.09.2019

■ **Цель исследования** — разработать на основе клинико-лабораторных данных способ прогнозирования развития липидного дистресс-синдрома у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию хронического вирусного гепатита С. **Материалы и методы.** Изучены исходы в отношении развития липидного дистресс-синдрома у 235 пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию хронического гепатита С на протяжении периода наблюдения от 1 года до 10 лет. **Результаты.** На основе дискриминантного анализа данных комплексного обследования 135 пациентов разработана дискриминантная модель прогнозирования развития липидного дистресс-синдрома у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию хронического гепатита С. На основе данных обследования других 100 пациентов осуществлена кросс-проверка точности прогнозирования. **Выводы.** Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов прогнозирования и индекс точности разработанной дискриминантной модели прогнозирования развития липидного дистресс-синдрома равны 100 %.

■ **Ключевые слова:** липидный дистресс-синдром; хронический вирусный гепатит С; устойчивый вирусологический ответ; прогнозирование; дискриминантный анализ.

PREDICTION OF THE DEVELOPMENT OF LIPID DISTRESS SYNDROME IN PATIENTS WITH A SUSTAINED RESPONSE TO ANTIVIRAL THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C

D.Yu. Konstantinov, T.V. Konnova

Samara State Medical University, Samara, Russia

For citation: Konstantinov DYu, Konnova TV. Prediction of the development of lipid distress syndrome in patients with a sustained response to antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2019;(5-6):81-85. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.3.81-85>

Received: 04.06.2019

Revised: 07.08.2019

Accepted: 09.09.2019

■ **Aim.** The purpose of the article is to devise the method for predicting the development of lipid distress syndrome in patients with a sustained response to antiviral therapy of chronic viral hepatitis C on the basis of clinical and laboratory data. **Materials and methods.** The outcomes of lipid distress syndrome were studied in 235 patients with a sustained virological response to antiviral therapy of chronic hepatitis C during the follow-up period lasting from 1 to 10 years. **Results.** From the perspective of the discriminative analysis of the data of the complex examination of 135 patients, we developed a discriminative model of predicting the development of lipid distress syndrome in patients with a sustained response to antiviral therapy of chronic hepatitis C. The cross-checking of the accuracy of prediction was carried out by the examination of other 100 patients. **Conclusion.** Sensitivity, specificity, prognostic value of positive and negative prognostic results and the accuracy index of the developed discriminative model for predicting the development of lipid distress syndrome are equal to 100%.

■ **Keywords:** lipid distress syndrome; chronic viral hepatitis C; sustained virological response; prognosis; discriminative analysis.

Одним из важных аспектов течения инфекционного процесса, вызываемого вирусом гепатита С (ВГС), является способность ВГС-инфекции инициировать наруше-

ния липидного обмена, сопровождающиеся системной патологической реакцией организма [1–3]. Возникающие вследствие указанной дислипидемии патофизиологические и пато-

морфологические 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 ВГС-инфекция, определены академиком В.С. Савельевым как липидный дистресс-синдром (ЛДС) [4].

Опасность ЛДС при хроническом вирусном гепатите С (ХГС) объясняется не столько утяжелением течения ВГС-инфекции под влиянием вызываемых ЛДС заболеваний, сколько их способностью к самостоятельному прогрессированию даже после элиминации ВГС из организма. В этой связи необходимым компонентом изучения патофизиологических процессов, запускаемых ВГС-инфекцией, представляется поиск методов прогнозирования развития ЛДС после достижения устойчивого вирусологического ответа на проведенную по любой из известных схем лечения противовирусную терапию ХГС.

Ранее нами был разработан способ прогнозирования развития ЛДС у больных ХГС при отсутствии противовирусной терапии [5]. Однако данный метод неприменим к пациентам с устойчивым вирусологическим ответом, а также характеризуется относительно низкими показателями точности прогноза, особенно чувствительности и прогностической ценности отрицательного результата прогнозирования [5]. Каких-либо иных способов прогнозирования ЛДС при ХГС не существует.

Цель исследования — разработать на основе анализа клиничко-лабораторных данных высокоточный способ прогнозирования развития ЛДС у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию ХГС.

Материалы 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 235 пациентов с устойчивым вирусологическим ответом на противовирусную терапию ХГС. Срок наблюдения за пациентами после достижения стойкого вирусологического ответа составил 1–10 лет. В течение указанного срока наблюдения у 130 пациентов этой группы было зарегистрировано развитие ЛДС, а у 105 пациентов ЛДС не развился. Выбывших из-под наблюдения или пациентов с неизвестным исходом в проведенном исследовании не было.

В ходе исследования также анализировали результаты лабораторного (включая иммунный и гормональный статус, показатели цитолиза, холестаза, мезенхимально-воспалительного синдрома) обследований, проведенных на момент достижения устойчивого вирусологического ответа и в ходе дальнейшего наблюдения. При включении в исследование в момент регистрации стойкого ответа у каждого пациента было зарегистрировано по 29 лабораторных и клиничко-функциональных показателей.

Качественное и количественное определение ВГС 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 135 и 100 пациентов. Результаты обследования 135 пациентов (80 пациентов с последующим развитием ЛДС и 50 без такового) использовали для построения дискриминантной модели. Для этого данные подвергали дискриминантному анализу методом групповых центроидов, используя пошаговый его алгоритм с исключением дискриминирующих переменных, в качестве которых использовали все регистрировавшиеся лабораторные показатели, а также возраст пациентов. Целью дискриминантного анализа являлось построение дискриминантной функции, позволяющей по оптимальному набору дискриминирующих переменных отнести каждое новое наблюдение к одному из классов, отражающих развитие или отсутствие ЛДС в будущем. 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 > 11,0). Помимо F -статистик каждой из переменных, на каждом шаге алго-

ритма 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 участвовавшие 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 (по 50 человек). В ходе тестирования определяли такие базовые показатели значимости диагностических методов, как чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов прогнозирования и индекс точности. Вероятности ошибок прогнозирования рассчитывали на основе переоценки плотностей распределения вероятностей значений дискриминантной функции у пациентов с развитием и отсутствием ЛДС.

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

Результаты и обсуждение

На исходном этапе анализировали потенциальную диагностическую значимость 29 лабораторных и функциональных показателей. Из них наиболее адекватным в аспекте прогнозирования ЛДС являлся диагностический комплекс, включавший концентрацию следующих показателей крови: ХЛПНП, гомоцистеина, интерлейкинов 4 и 10 и фактора некроза опухоли.

Основанная на данных показателях дискриминантная функция имела вид:

$$DF = 347,612x_1 + 15,403x_2 + 61,848x_3 + 3,560x_4 + 110,687x_5,$$

где DF — значение дискриминантной функции; x_1 — концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности, ммоль/л; x_2 — концентрация гомоцистеина, ммоль/л; x_3 — концентрация интерлейкина 4, пг/мл; x_4 — концентрация интерлейкина 10, пг/мл; x_5 — концентрация фактора некроза опухоли, пг/мл.

Указанная дискриминантная функция в целом являлась статистически значимой ($\lambda = 0,002$, $F = 13,270$, $p < 0,00001$). Остальные оценки качества полученной дискриминантной функции приведены в таблице.

Средние значения оценок дискриминантной функции в группе пациентов с развитием ЛДС и в группе с его отсутствием равнялись 4260,514 и 2161,665 соответственно. Отсюда значение константы дискриминации составило $C = 3211,09$.

Значительная удаленность центров распределений значений дискриминантной функции у пациентов с развитием и отсутствием ЛДС друг от друга и небольшая дисперсия этих значений (стандартные отклонения 50,416 и 38,090 соответственно) обеспечивают безошибочность и однозначность прогноза развития ЛДС (вероятность ошибки прогноза равна нулю).

Аналогичные результаты были получены путем тестирования данных биохимического и иммунологического исследований крови 100 пациентов с устойчивым вирусологическим ответом на противовирусную терапию ХГС, не участвовавших в дискриминантном анализе.

Проведенная кросс-проверка показала отсутствие как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов прогно-

Характеристики переменных дискриминантной модели прогнозирования липидного дистресс-синдрома у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию хронического вирусного гепатита С

The characteristics of the variables of the discriminative model predicting of lipid distress syndrome in patients with a sustained response to antiviral therapy of chronic hepatitis C

Дискриминирующая переменная	Wilks' λ	Partial λ	F	p	Толерантность
Холестерин липопротеинов низкой плотности	0,002	0,846	23,508	$3,514 \cdot 10^{-6}$	0,987
Гомоцистеин	0,002	0,905	13,536	$3,425 \cdot 10^{-4}$	0,961
Интерлейкин 4	0,002	0,890	15,916	$1,104 \cdot 10^{-4}$	0,973
Интерлейкин 10	0,002	0,884	16,928	$6,876 \cdot 10^{-5}$	0,965
Фактор некроза опухоли	0,004	0,478	140,596	$2,169 \cdot 10^{-22}$	0,939

зирования. ЛДС не развился ни у одного из 50 пациентов с отрицательным результатом и развился у всех пациентов с положительным результатом прогнозирования. Таким образом, разработанная дискриминантная функция прогнозирования ЛДС характеризуется 100 % показателями чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов прогнозирования и индекса точности.

Центры распределений значений дискриминантной функции у пациентов тестовой выборки в группах с развитием и отсутствием ЛДС равнялись 4259,840 и 2154,134 соответственно и были также значительно удалены друг от друга, а стандартные отклонения значений дискриминантной функции составили 53,544 и 37,711 соответственно. Отсюда вероятность ошибки прогноза развития ЛДС также равна нулю даже при учете вместо выборочных значений указанных параметров распределений их интервальных оценок, найденных в плане точности прогнозирования.

Полученные данные позволяют осуществлять прогнозирование развития ЛДС у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию ХГС. Для этого необходимо оценить у пациента с устойчивым вирусологическим ответом комплекс из 5 указанных показателей и решить дискриминантную функцию, подставив в нее полученные значения. При $DF > C$ прогнозируют развитие, а при $DF \leq C$ прогнозируют отсутствие развития ЛДС в течение последующих 10 лет жизни.

Практическое использование разработанной дискриминантной модели прогнозирования ЛДС у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию ХГС целесообразно продемонстрировать на следующих примерах.

Пример 1

У пациента, 34 года, с устойчивым вирусологическим ответом на противовирусную терапию ХГС определены следующие значения лабораторных показателей крови: ХЛПНП — 3,44 ммоль/л; гомоцистеин — 15,2 ммоль/л; интерлейкин 4 — 9,14 пг/мл, интерлейкин 10 — 81,9 пг/мл; фактор некроза опухоли — 17,0 пг/мл.

Значение дискриминантной функции для данных показателей равняется:

$$DF = 347,612 \cdot 3,44 + 15,403 \cdot 15,2 + 61,848 \cdot 9,14 + 3,560 \cdot 81,9 + 110,687 \cdot 17 = 4168,445.$$

Поскольку полученное значение $DF > C$, то делают вывод о развитии ЛДС у данно-

го пациента в течение последующих 10 лет жизни.

Через 3 года наблюдения у данного пациента было зарегистрировано развитие ЛДС.

Пример 2

У пациента, 40 лет, с устойчивым вирусологическим ответом на противовирусную терапию ХГС определены следующие значения лабораторных показателей крови: ХЛПНП — 2,34 ммоль/л; гомоцистеин — 8,4 ммоль/л; интерлейкин 4 — 4,25 пг/мл, интерлейкин 10 — 37,4 пг/мл; фактор некроза опухоли — 7,3 пг/мл.

Значение дискриминантной функции для данных показателей равняется:

$$DF = 347,612 \cdot 2,34 + 15,403 \cdot 8,4 + 61,848 \cdot 4,25 + 3,560 \cdot 37,4 + 110,687 \cdot 7,3 = 2146,81.$$

Поскольку полученное значение $DF < C$, то делают вывод об отсутствии развития ЛДС у данного пациента в течение последующих 10 лет жизни.

Через 10 лет наблюдения у данного пациента ЛДС не развился.

Выводы

1. Разработанная дискриминантная модель позволяет путем определения 5 биохимических и иммунологических показателей крови (ХЛПНП, гомоцистеина, интерлейкинов 4 и 10, фактора некроза опухоли) прогнозировать развитие ЛДС у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию ХГС.
2. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов прогнозирования и индекс точности разработанной дискриминантной модели прогнозирования ЛДС равны 100 %.
3. Предложенный метод целесообразно использовать в клинической практике для прогнозирования развития ЛДС у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию ХГС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Гурницкая М.В. Состояние липидного обмена при хронических вирусных заболеваниях печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Астрахань, 2006. — 25 с. [Gurnitskaya MV. Sostoyaniye lipid-

- nogo obmena pri khronicheskikh virusnykh zabolevaniyakh pecheni. [dissertation abstract] Astrakhan'; 2006. 25 p. (In Russ.)). Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003269938>. Ссылка активна на 14.09.2019.
2. Константинов Д.Ю., Попова Л.Л., Голик О.О. Хронический вирусный гепатит С и состояние гепатобилиарной системы. — Самара: Вектор, 2018. — 245 с. [Konstantinov DYU, Popova LL, Golik OO. Khronicheskiy virusnyy gepatit C i sostoyaniye gepatobiliarnoy sistemy. Samara: Vektor; 2018. 245 p. (In Russ.)]
 3. Ткаченко Л.И., Малеев В.В., Сариева Д.М. Нарушение липидного обмена у больных хроническим гепатитом С // Архив внутренней медицины. — 2015. — № 6. — С. 50–56. [Tkachenko LI, Maleev VV, Sarieva DM. Lipid metabolism disorders in patients with chronic hepatitis C. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2015;(6):50-56. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-6-50-56>.
 4. Савельев В.С., Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром. Руководство для врачей. 3-е изд., доп. и перераб. — М.: МАКС Пресс, 2010. — 657 с. [Savel'yev VS, Petukhov VA. Lipidnyy distress-sindrom. Rukovodstvo dlya vrachey. 3rd revised and updated. Moscow: MAKS Press; 2010. 657 p. (In Russ.)]
 5. 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. — Т. 16. — № 4. — С. 34–37. [Konstantinov DYU, Nedugov GV, Suzdaltsev AA, Konstantinova EA. Prognosis of the development of lipid distress syndrome in chronic viral hepatitis C. *Infectious diseases*. 2018;16(4):34-37. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2018-4-34-37>.

■ Информация об авторах

Дмитрий Юрьевич Константинов — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: dk.samgmu@mail.ru.

Татьяна Витальевна Коннова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: konnova63@yandex.ru.

■ Information about the authors

Dmitry Yu. Konstantinov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Infectious Diseases with the Course of Epidemiology, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: dk.samgmu@mail.ru.

Tatiana V. Konnova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Infectious Diseases with the Course of Epidemiology, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: konnova63@yandex.ru.